

Aus der Klinik für Schweine  
in Oberschleißheim  
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. Karl Heinritzi)  
der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

---

# **Untersuchungen zur Diagnostik des Polyserositis-Komplexes beim Schwein**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Kristina Haedke  
aus München  
München 2008

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

<b>Dekan:</b>	<b>Univ.-Prof. Dr. J. Braun</b>
<b>Referent:</b>	<b>Univ.-Prof. Dr. K. Heinritzi</b>
<b>Korreferent:</b>	<b>Univ.-Prof. Dr. R. Mansfeld</b>

**Tag der Promotion: 8. Februar 2008**

## **Meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Haemophilus parasuis</i> .....</b>	<b>8</b>
2.1.1	Allgemeines .....	8
2.1.2	Epidemiologie.....	9
2.1.3	Pathogenese .....	13
2.1.4	Klinisches Bild.....	14
2.1.5	Pathologie .....	15
2.1.6	Diagnostik.....	16
2.1.7	Differenzialdiagnosen.....	23
2.1.8	Therapie .....	24
2.1.9	Prophylaxe .....	25
<b>2.2</b>	<b><i>Mycoplasma hyorhinis</i> .....</b>	<b>27</b>
2.2.1	Allgemeines .....	27
2.2.2	Pathogenese .....	28
2.2.3	Klinik und Sektionsbild .....	29
2.2.4	Diagnose .....	30
2.2.5	Therapie .....	31
2.2.6	Prävention .....	31
<b>2.3</b>	<b>Erregerassoziationen .....</b>	<b>32</b>
2.3.1	<i>Haemophilus parasuis</i> und <i>Mycoplasma hyorhinis</i> .....	32
2.3.2	<i>Haemophilus parasuis</i> und das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) .....	32
2.3.3	<i>Mycoplasma hyorhinis</i> und das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) .....	34
2.3.4	<i>Mycoplasma hyorhinis</i> und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2) .....	34
2.3.5	<i>Haemophilus parasuis</i> und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2).....	35
2.3.6	Das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2) .....	35
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Tiere.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Untersuchungen .....</b>	<b>38</b>
3.2.1	Zeitliche Abfolge der Untersuchungen.....	38
3.2.2	Klinische Untersuchung.....	38
3.2.3	Bronchoalveoläre Lavage (BAL) .....	39
3.2.4	Euthanasie.....	41
3.2.5	Pathologie .....	41
3.2.6	Serosensammeltupfer.....	42
3.2.7	Auswertung.....	42
3.2.8	Statistik .....	42
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>

<b>4.1</b>	<b>Anzahl und Verteilung der untersuchten Tiere .....</b>	<b>44</b>
4.1.1	Anzahlen bei verschiedenen Untersuchungen .....	44
4.1.2	Klinische Untersuchung.....	44
4.1.3	Gewicht der Tiere .....	45
4.1.4	Pathologisch-anatomisch und pathohistologisch sichtbare Veränderungen.....	46
4.1.5	Erregernachweise.....	46
<b>4.2</b>	<b>Auswertung nach Vorbehandlung.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3</b>	<b>Vergleich der Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung und des PCR Tests auf Genomfragmente für <i>H. parasuis</i> .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4</b>	<b>Assoziationen und Korrelationen von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhina</i> mit klinischen und pathologischen Befunden.....</b>	<b>50</b>
4.4.1	Assoziationen und Korrelationen zwischen dem Nachweis von <i>Haemophilus parasuis</i> Genomfragmenten und klinischen Befunden.....	50
4.4.2	Assoziationen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten mit Befunden der pathologischen Untersuchung.....	55
4.4.3	Assoziationen und Korrelationen von <i>M. hyorhina</i> mit Befunden der klinischen Untersuchung.....	59
4.4.4	Assoziationen von <i>M. hyorhina</i> Genomfragmenten mit Befunden der pathologischen Untersuchung.....	66
<b>4.5</b>	<b>Erregerassoziationen .....</b>	<b>70</b>
4.5.1	Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhina</i> Genomfragmenten in der PCR aus der Sammeltupferprobe .....	70
4.5.2	Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm .....	71
4.5.3	Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	72
4.5.4	Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>M. hyorhina</i> Genomfragmenten und PRRSV.....	73
4.5.5	Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>M. hyorhina</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	74
4.5.6	Assoziation zwischen den Nachweisen von PRRSV und PCV-2 .....	75
<b>4.6</b>	<b>Weitere Korrelationen.....</b>	<b>76</b>
4.6.1	Korrelationen zwischen Gewicht der Tiere und Erregernachweisen .....	76
4.6.2	Korrelationen zwischen klinischem Score und Erregernachweisen.....	77
4.6.3	Korrelationen zwischen PCV-2 und anderen Erregern .....	77
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>78</b>
<b>5.1</b>	<b>Gesundheitsstatus der untersuchten Tiere und Verteilung der klinischen Befunde .....</b>	<b>78</b>
<b>5.2</b>	<b>Auswertung nach Vorbehandlung.....</b>	<b>79</b>
5.2.1	Nachweis von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhina</i> Genomfragmenten .....	79
<b>5.3</b>	<b>Vergleich von Nachweisverfahren für <i>H. parasuis</i> .....</b>	<b>79</b>
<b>5.4</b>	<b>Assoziationen und Korrelationen zwischen dem Nachweis von Genomfragmenten von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhina</i> mit klinischen Befunden</b>	<b>80</b>
5.4.1	Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und Ernährungszustand .....	80

5.4.2	Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und Ernährungszustand .....	80
5.4.3	Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und klinischer Befund einer kyphotischen Rückenlinie.....	81
5.4.4	Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und klinischer Befund einer kyphotischen Rückenlinie.....	81
5.4.5	Nachweis von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und Befunde der Auskultation.....	82
5.4.6	Nachweis von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und klinischer Befund einer Tarsalgelenksfüllung.....	82
5.4.7	Korrelation des Nachweises von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten mit dem Auftreten zentralnervöser Symptome .....	83
5.4.8	Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> und Auftreten zentralnervöser Symptome.....	84
<b>5.5</b>	<b>Assoziationen mit Befunden der pathologischen Untersuchung .....</b>	<b>84</b>
5.5.1	Nachweis von <i>H. parasuis</i> sowie <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und Befund einer Serositis in der Sektion .....	84
5.5.2	Nachweis von <i>H. parasuis</i> sowie <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie in der Pathologie .....	85
<b>5.6</b>	<b>Erregerassoziationen .....</b>	<b>86</b>
5.6.1	Nachweis von Genomfragmenten von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhinis</i> .....	86
5.6.2	Nachweis von <i>H. parasuis</i> sowie <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm mittels PCR aus Serosensammeltupfern und Lungengewebe .....	86
5.6.3	Nachweis von <i>H. parasuis</i> sowie <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	87
5.6.4	Nachweis von PRRSV EU Stamm in der PCR und PCV-2 mittels In-situ Hybridisation .....	87
<b>5.7</b>	<b>Korrelationen .....</b>	<b>88</b>
5.7.1	Korrelationen zwischen dem Gewicht der Tiere und dem Erregernachweis.....	88
5.7.2	Korrelation zwischen dem klinischem Score und dem Erregernachweis.....	88
5.7.3	Korrelation zwischen dem Nachweis von PCV-2 und dem von <i>H. parasuis</i> , <i>M. hyorhinis</i> und PRRSV EU Stamm.....	89
<b>5.8</b>	<b>Schlußfolgerungen .....</b>	<b>89</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>93</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>99</b>
	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>114</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>115</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AGPT	Agargelpräzipitationstest
Ak	Antikörper
BALF	Bronchoalveolar Lavage Fluid
BP	Bronchopneumonie
BU	Bakteriologische Untersuchung
CFU/g	Colony Forming Unit/Gramm
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNA	Colistin-Nalidixinsäure
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EP	Enzootische Pneumonie
EZ	Ernährungszustand
ggrd.	geringgradig
hgrd.	hochgradig
<i>H. parasuis</i>	<i>Haemophilus parasuis</i>
<i>HPS</i>	<i>Haemophilus parasuis</i>
Ig	Immunglobulin
IHA	Indirekter Hämagglutinationstest
katarrh.	katarrhalisch
KBR	Komplementbindungsreaktion
KM	Körpermasse
kyph.	kyphotisch

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Lnn.	Lymphonodi (Lymphknoten)
LPS	Lipopolysaccharid
mgrd.	mittelgradig
MIC	Minimale inhibitory concentration (Minimale Hemmstoffkonzentration)
<i>M. hyo</i>	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>
<i>M. hyorh.</i>	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>
<i>M. hyorhinis</i>	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
o.b.B.	ohne besonderen Befund
OMP	Oberflächenmembranprotein
PAM	porzine Alveolarmakrophagen
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PCMV	Porzines Cytomegalievirus
PCV-2	Porcine Circovirus Typ 2
PDNS	Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome
PMWS	Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome
PRCV	Porzines Respiratorisches Coronavirus
PRRS	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome
PRRSV	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus
Rho	Spearman-Rho Faktor
RL	Rückenlinie
RT-PCR	Realtime-PCR



---

SIV-A	Schweineinfluenzavirus Typ A
SPF	Spezifisch-Pathogen-Frei
SRD	Swine Respiratory Disease
ST	Sammeltupferprobe
TG	Tarsalgelenk
versch.	verschärft
U/min	Umdrehungen pro Minute
ZNS	Zentralnervensystem

## 1 Einleitung

Die von *Haemophilus (H.) parasuis* verursachte Glässer'sche Krankheit tritt heute aufgrund veränderter Haltungs- und Produktionsformen zunehmend in Erscheinung. Dem Erreger wird das Verursachen von fibrinösen bis fibrino-purulenten Polyserositiden, Arthritiden, Meningitiden sowie Bronchopneumonien zugeschrieben. Differenzialdiagnostisch bedeutsam ist *Mycoplasma (M.) hyorhinis*. Das zellwandlose Bakterium verursacht Polyserositiden, Arthritiden und Pneumonien, die klinisch nicht von den bei der Glässer'schen Krankheit auftretenden zu unterscheiden sind. Da beide Keime auch kommensalisch im oberen Respirationstrakt vorkommen, haben Proben, die von diesen Lokalisationen genommen werden, wie z. B. BALF, nur bedingte Aussagekraft. Durch die Probennahme mittels Trockentupfer von den Oberflächen der serösen Häute in der Sektion lassen sich solche falsch-positiven Ergebnisse ausschließen. Mit den in den letzten Jahren entwickelten PCR Nachweisverfahren für *H. parasuis* und *M. hyorhinis* wird durch ihre hohe Sensitivität eine relativ sichere Detektion der Erreger aus den so gewonnenen Proben gewährleistet. Wie *H. parasuis* und *M. hyorhinis* haben auch das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus und das Porcine Circovirus Type 2 in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, da ihr Auftreten teilweise mit erheblichen Verlusten in der Schweineproduktion verbunden ist. Bei Untersuchungen in der Vergangenheit traten immer wieder Kombinationen der vier Erreger in Erscheinung.

Mit der vorliegenden Arbeit soll anhand von PCR Untersuchungsergebnissen von Trockentupfern der serösen Häute und von Gewebeproben geprüft werden, ob zwischen den Erregern möglicherweise Zusammenhänge bestehen.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 *Haemophilus parasuis*

#### 2.1.1 Allgemeines

*Haemophilus (H.) parasuis* ist der Erreger der Glässer'schen Krankheit, welche durch serofibrinöse Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis, Arthritis und Meningitis charakterisiert ist. Die Erstbeschreibung dieses kleinen, gram-negativen, pleomorphen, kokkoid bis stäbchenförmigen, unbeweglichen und oftmals bekapselten Bakteriums erfolgte durch Glässer im Jahr 1910. HJÄRRE und WRAMBY gelang 1942 erstmalig die Identifizierung. Den heutigen Namen *H. parasuis* erhielt es, als festgestellt wurde, dass es im Gegensatz zu *H. suis* zum Wachstum lediglich den V-Faktor benötigt, den X-Faktor jedoch nicht (BIBERSTEIN u. WHITE, 1969; KILIAN, 1976). Es wird den *Pasteurellaceae* zugeordnet (KIELSTEIN u. LEIRER, 1990; RAPP-GABRIELSON et al., 2006).

Die strenge V-Faktor-Abhängigkeit erfordert bei der *in vitro* Vermehrung von *H. parasuis* besondere Anzuchtungsbedingungen (KIELSTEIN, 1985). So gelingt diese nur auf Kochblutagar oder in Anwesenheit einer V-Faktor produzierenden *Staphylococcus-aureus*-Amme. Nach 24 bis 48 Stunden werden kleine, lichtdurchlässige und nicht hämolysierende Kolonien sichtbar (RAPP-GABRIELSON et al., 2006).

Durch das Kielstein-Rapp-Gabrielson-Schema erfolgt die international anerkannte Serotypisierung, nach der derzeit 15 Serovare unterschieden werden (KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON, 1992), die in ihrer Pathogenität variieren und in regional unterschiedlicher Verteilung auftreten. Es besteht die Möglichkeit des gleichzeitigen Auftretens mehrerer Serovaren in einem Bestand oder sogar in einem Tier (RAPP-GABRIELSON, 1993; KIRKWOOD et al., 2001, RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Die Typisierung wird mit Hilfe der Immunodiffusion durchgeführt. Es wird spekuliert, ob die Virulenz von der Kapsel oder von einem Lipopolysaccharid an der Oberfläche des Bakterium ausgeht (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass in den meisten Ländern Serovar 5 dominiert, einen großen Anteil nehmen außerdem die Serovare 4 und 13 ein (BLACKALL et al., 1996; CAI, 2005). Viele der nachweisbaren Isolate lassen sich jedoch nicht typisieren. In Deutschland liegt der Anteil dieser nicht-typisierbaren Isola-

te beispielsweise bei 26 % (KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON, 1992), in Australien bei 41 % (RAFIEE u. BLACKALL, 2000), in Spanien bei 29 % (RUBIES et al., 1999) und in Dänemark bei 15 % (ANGEN et al., 2004). Dies könnte auf einer mangelnden Antigenexpression oder auf der Tatsache, dass eventuell weitere Serotypen existieren, beruhen (KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON, 1992; RAFIEE u. BLACKALL, 2000).

Bis heute konnten die Faktoren, die die Pathogenität eines *H. parasuis* Stammes bestimmen, nicht eindeutig geklärt werden. Die einzelnen Serovare unterscheiden sich bezüglich ihrer Virulenz, es existieren aber auch erhebliche Virulenzunterschiede innerhalb eines Serovars. So kann ein virulenter Stamm als Sekundärerreger an Pneumonien beteiligt sein, Septikämien ohne Polyserositiden verursachen, aber auch die typische Glässer'sche Krankheit mit Polyserositis, Perikarditis, Arthritis und Meningitis hervorrufen (NEDBALCOVA et al., 2006).

### 2.1.2 Epidemiologie

*H. parasuis* ist ein speziesspezifischer Kommensale des oberen Respirationstrakts bei Schweinen (MØLLER u. KILIAN, 1990). Der Erreger kann sowohl aus den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraumes, den Nasensekreten und der Trachea von gesunden Schweinen als auch aus Lungen an Pneumonie erkrankter Schweine isoliert werden, jedoch nicht generell aus den Lungen gesunder Schweine (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Unter bestimmten Bedingungen kann das Bakterium schwere systemische Erkrankungen verursachen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2004).

Die Glässer'sche Krankheit galt früher als sporadisch auftretende Erkrankung junger Schweine, die in der Regel durch Belastungen ausgelöst wurde (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Bei experimenteller Infektion mit virulenten Stämmen zeigte sich, dass für die Pathogenese weniger die Infektionsdosis als vielmehr die individuellen Unterschiede in der Infektionsabwehr und die für das einzelne Individuum unterschiedlich belastenden Umweltfaktoren ausschlaggebend sind. Die Krankheit gehört somit in die Gruppe der infektiösen Faktorenkrankheiten (KIELSTEIN et al., 1994). Die Prävalenz infizierter Tiere ist in konventionellen Beständen hoch, ebenso zeigt sich dort eine große Heterogenität der Stämme. Von den in solchen Betrieben sporadisch auftretenden systemischen Infektionen sind vor allem jüngere Schweine im Zusammenhang mit Belastungssituationen betroffen (KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON, 1992). In infizierten Herden stellen die Sauen ein

Reservoir für die Erkrankung dar. Die Ferkel werden durch die Muttertiere während der gesamten Sägezeit mit dem Erreger konfrontiert. Auffällig ist allerdings, dass pathogene Stämme, die aus erkrankten Ferkeln isoliert wurden, nur mit geringer Prävalenz innerhalb der Sauenpopulation vorkommen. Apathogene Isolate treten dagegen mit hoher Prävalenz im oberen Respirationstrakt der Sauen auf. Die Ferkel sind jedoch mit unterschiedlichen Stämmen und Serovaren infiziert (OLIVEIRA et al., 2001a).

*H. parasuis* kann bei neugeborenen Ferkeln schon wenige Stunden nach der Geburt im oberen Respirationstrakt nachgewiesen werden (PIJOAN u. OLIVEIRA, 2003). Gewöhnlich werden nur wenige Ferkel vor dem Absetzen infiziert, da nur sehr geringe Mengen von Erregern aus den Sauen ausgeschieden werden und zumindest teilweise ein Schutz durch kolostrale Antikörper besteht. Dadurch ist die Verbreitung des Erregers zwischen den Ferkeln relativ gering. Die infizierten Ferkel entwickeln eine Immunität und werden später zu subklinischen Trägern der Erkrankung. Die Ferkel, die nicht infiziert wurden, sind noch bis zur fünften oder sechsten Lebenswoche durch die kolostralen Antikörper geschützt. Durch den Stress des Absetzens steigt bei subklinischen Trägern die Menge ausgeschiedenen Erreger und es erkranken Tiere, die sich während der Sägezeit nicht infiziert haben. Sie sind nicht mehr ausreichend durch kolostrale Antikörper geschützt und haben noch keine eigene Immunität entwickelt. So erklärt sich das Auftreten systemischer Infektionen nach dem Absetzen im Alter von fünf bis sechs Wochen, wenn infizierte mit nicht infizierten Tieren zusammengestellt werden (SOLANO-AGUILAR et al., 1999; OLIVEIRA et al., 2001b; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; NEDBALCOVA et al., 2006). Bei Ferkeln von Jungsauen findet im Vergleich zu Ferkeln pluriparer Sauen die Infektion in der Regel sehr früh statt, da Jungsauen meist noch geringere Mengen von Antikörpern und damit eine schlechtere Immunität gebildet haben (DONE, 1999).

In den letzten Jahren ist es zu einer starken Zunahme von Fällen von Glässer'scher Erkrankung gekommen (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). Die Ursache wird vor allem in intensiven Haltungsbedingungen, dem Zusammenstallen von Ferkeln und Masttieren aus verschiedenen Herkunftsbetrieben oder dem Zukauf neuer Zuchttiere zu einem Bestand gesehen (SMART et al., 1989). Auch die Heterogenität der *H. parasuis* Serovare und Stämme mit unterschiedlicher Virulenz sowie die Anwesenheit immunsuppressiver Einflüsse innerhalb der Herde werden als Einflüsse gesehen (PIJOAN et al., 1997). Betroffen sind davon vor allem Bestände mit hohem Hygienestatus (z. B. SPF-Betriebe), in denen die klinische Symptomatik wesentlich dramatischer verläuft als in konventionellen Betrieben (PIJOAN

u. OLIVEIRA, 2002). Die Erkrankung kann aber auch bei Tieren in jeder anderen Betriebsart auftreten (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Die Morbidität liegt unter experimentellen Bedingungen bei 50 bis 75 %, teilweise sogar bei 90 %, die Letalität bei 10 % (VOS, 2004). Die Schwere klinischer Symptome und pathologischer Veränderungen nimmt mit steigender Infektionsdosis zu (OLIVEIRA et al., 2003).

Die *H. parasuis* Infektion verläuft enzootisch. Die Übertragung der Infektion erfolgt über Kontaktinfektion (AMANO et al., 1996). Die Möglichkeit der indirekten Übertragung wird aber auch diskutiert (NICOLET, 1981). Alle Altersstufen sind für die Infektion empfänglich und können bei einem Ausbruch der Erkrankung betroffen sein. Die Einschleppung neuer Erregerstämme kann in einer Herde zu systemischen Erkrankungen mit hoher Morbidität und Letalität führen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Wildschweine sind häufig Träger von *H. parasuis* Infektionen. Sie müssen mit großer Wahrscheinlichkeit als Erregerreservoir für Hausschweine gewertet werden. Die Möglichkeit der Übertragung von Hausschweinen in die Wildpopulation ist ebenso gegeben (REINER et al., 2007).

*H. parasuis* wird von verschiedenen Untersuchern als Sekundärerreger von Pneumonien eingeordnet, der nur in Verbindung mit anderen Erregern zu einer Erkrankung führen kann (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Dafür kommen Erreger wie *Mycoplasma hyopneumoniae*, das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV), das Influenza Virus (SIV), das Porcine Respiratorische Coronavirus oder das Porcine Circovirus Typ 2 (PCV-2) in Betracht (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Nach BROCKMEIER (2004) wird die Ansiedlung von *H. parasuis* im oberen Respirationstrakt durch vorhergehende Infektionen mit anderen bakteriellen Erregern, z. B. *Bordetella bronchiseptica* begünstigt.

KIELSTEIN et al. (1994) beschreiben das Verursachen von Pneumonien durch die gezielte Infektion mit *H. parasuis*. So konnten auch SOLANO et al. (1999) in einer Studie *H. parasuis* als Primärerreger von Pneumonien identifizieren.

Da das pathogene Potential von *H. parasuis* Stämmen für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung eine Rolle spielt, können Serovare und Stämme des oberen Respirationstrakts normalerweise nicht bei systemischen Infektionen isoliert werden (RAPP-GABRIELSON, 1993; OLIVEIRA et al., 2003a). RAPP-GABRIELSON (1993) beschreibt aber die Mög-

lichkeit der Existenz einer Subpopulation von *H. parasuis* Stämmen im Respirationstrakt, die systemische Infektionen verursachen kann.

Die Assoziation bestimmter Serovare mit Polyserositiden wurde vielfach beschrieben (KIELSTEIN, 1991; OLIVEIRA et al., 2003a). Unterschiede in der Virulenz zwischen verschiedenen Serovaren wurden durch Versuche belegt, bei denen durch Kaiserschnitt geborene und ohne Kolostrum aufgezogene Ferkel und Meerschweinchen mit Stämmen, die die 15 Serovare repräsentieren, inokuliert wurden (KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON, 1992; RAPP-GABRIELSON et al., 1992; AMANO et al., 1994; AMANO et al., 1996). Tiere, die mit den Serovaren 1, 5, 10, 12, 13 und 14 infiziert wurden, starben innerhalb von längstens 96 Stunden. Die Serovare 2, 4 und 15 führten zu schweren Polyserositiden und Arthritiden, Serovar 8 verursachte leichte klinische Symptome und oberflächliche Läsionen; Serovar 3, 6, 7, 9 und 11 erzeugten dagegen keine klinischen Symptome oder makroskopische Veränderungen (RAPP-GABRIELSON et al., 2006).

Über Virulenzfaktoren von *H. parasuis* ist noch wenig bekannt. KIELSTEIN (1991) stellte fest, dass unbekapselte Stämme aus Schweinen mit Glässer'scher Krankheit signifikant häufiger isoliert werden können als aus gesunden Schweinen. GRUND et al. (1990) untersuchten die fimbrienbedingte Adhäsionsfähigkeit durch die Überprüfung des Hämagglutinationsvermögens. Die Haftung des Erregers an der Schleimhaut ist die Voraussetzung für das Entstehen von Infektionen. Auch Oberflächenmembranproteine (OMP), die wichtige Bestandteile der äußeren Membran der Zellwand gram-negativer Bakterien sind, haben für die Ausbildung von Pathogenität und Virulenz eine große Bedeutung. Lipopolysaccharide (LPS) sind ebenfalls Bestandteile der äußeren Membran der Zellwand gram-negativer Bakterien. Sie bestehen aus der O-spezifischen Seitenkette, der Kernzone und dem Lipid A. Dieses ist das endotoxische Zentrum der LPS und wird bei Tod oder Replikation aus der Bakterienoberfläche freigesetzt und kann dann im Wirt zirkulieren. Als weiterer Virulenzfaktor wird das Polypeptidmuster diskutiert. KIELSTEIN (1991) konnte jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen den Proteinmustern, dem Serotyp, der Virulenz und der Kapselbildung feststellen. Auch der Neuraminidase (Sialidase) (LICHTENSTEIGER u. VIMR, 1997) wird eine Bedeutung als Virulenzfaktor zugesprochen. Sie beeinflusst die Bereitstellung von Rezeptoren für die Besiedelung und hat eine Funktion bei der Störung des Abwehrsystems des Wirts (LICHTENSTEIGER u. VIMR, 2003). CERDA-CUELLAR u. ARAGON (2007) haben Versuche zur Untersuchung der Serum-Resistenz von verschiede-

nen Stämmen gemacht und fanden Hinweise auf deren Bedeutung als Virulenzmechanismus.

### 2.1.3 Pathogenese

Nach Ansiedlung im Nasen-Rachen-Raum und septikämischer Phase verbreitet sich der Erreger im Organismus. Eine besondere Affinität besteht zu den serösen Häuten (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005).

Wo genau die Besiedelung des oberen Atmungsapparats durch *H. parasuis* beginnt, ist noch nicht geklärt. VAHLE et al. (1995) infizierten Ferkel, die durch Kaiserschnitt geboren und ohne Kolostrum aufgezogen wurden, im Alter von fünf Tagen. *H. parasuis* konnte 12 Stunden nach der Infektion aus der Nasenhöhle und der Trachea, 36 Stunden danach aus Blutkulturen und bereits 36 bis 108 Stunden später aus systemischen Geweben isoliert werden. Weniger gut gelang der Nachweis aus der Lunge, aus Blutaussstrichen und gar nicht aus den Tonsillen (VAHLE et al., 1997).

Die Faktoren, die zu einer Organbesiedelung bei einer *H. parasuis* Infektion führen, sind noch nicht völlig erforscht. Bei der Isolation des Erregers aus der Nasenhöhle konnte gleichzeitig auch eine akute eitrige Rhinitis mit Zelluntergang festgestellt werden. Es ist nahe liegend, dass diese Schleimhautschädigungen als Wegbereiter für die Invasion des Bakteriums dienen könnten. Allerdings war es bisher weder elektronenmikroskopisch noch immunhistochemisch möglich, *H. parasuis* an den Stellen des Zilienverlusts oder an den Schleimhautveränderungen nachzuweisen (VAHLE et al., 1997).

Nach intranasaler Infektion von Schweinen mit den Serovaren 1, 4 und 5 gelang AMANO et al. (1994) der Nachweis aus den Nasensekreten und den Tonsillen, nicht aber aus der Nasenhöhle. SEGALÉS et al. (1997) konnten *H. parasuis* nach intratrachealer Inokulation aus Tonsillen und Tracheltupfern isolieren, KIRKWOOD et al. (2001) gelang der Nachweis aus Nasentupfern von infizierten Schweinen. MØLLER et al. (1993) fanden das Bakterium hauptsächlich in der Nasenhöhle. Eine Studie von BROCKMEIER (2004) ergab, dass die vorhergehende Infektion der Nasenhöhle mit *Bordetella bronchoseptica* die nasale Besiedelung durch *H. parasuis* fördern könnte.

Schleimhautschädigungen könnten die Einwanderung unterstützen. Die Bakteriämie zeigt sich schon in den frühen Stadien der Infektion (VAHLE et al., 1995). Schädigungen durch



die Septikämie werden in Form von Petechien oder Ekchymosen an Leber, Niere und Meningen sichtbar. Im Plasma sind große Mengen von Toxinen und in den Organen Fibrinthromben zu finden (AMANO et al., 1994). Die nachfolgende Replikation an den Oberflächen der serösen Häute führt zu dem typischen Sektionsbild der fibrinösen Polyserositis, Polyarthrit und Meningitis (AMANO et al., 1994, VAHLE et al., 1995). MOROZUMI et al. (1981) konnten mit einer hochdosierten intraperitonealen Inokulation von *H. parasuis* ebenfalls eine fibrinöse Polyserositis, Arthritis und eitrige Meningitis erzeugen. *H. parasuis* Sero var 5 und 4 können die Blut-Hirn-Schranke durchqueren, indem sie in die mikrovaskulären Endothelzellen, die diese bilden, eindringen und so die Meningitis verursachen (VANIER et al., 2006).

Der Endotoxinschock und die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) führen zu einer Verschärfung der klinischen Symptome und zu den plötzlichen Todesfällen (AMANO et al., 1997).

Bisher gibt es keine Versuchsbeschreibung, in der die erfolgreiche Erzeugung einer deutlich ausgeprägten Pneumonie durch eine experimentelle *H. parasuis* Infektion dargelegt wird (AMANO et al., 1994; VAHLE et al., 1997).

#### 2.1.4 Klinisches Bild

Eine *H. parasuis* Infektion tritt bei Absetzferkeln im Alter von vier bis sechs Wochen oder Läufern kurz nach der Einstellung zur Mast auf. Die Tiere zeigen sehr unterschiedliche klinische Anzeichen und Veränderungen, deren Ausprägung vom Immunstatus der Herde, der Virulenz des Bakterienstamms und dem Infektionsstadium abhängen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002).

Die Inkubationszeit beträgt fünf bis sieben Tage (BAEHLER et al., 1974), bei experimenteller Infektion nur 24 Stunden (NEIL et al., 1969; JANETSCHKE et al., 1977).

In naiven Herden oder bei Schweinen, die mit hochvirulenten *H. parasuis* Stämmen konfrontiert werden oder durch andere Erreger geschwächt sind, verläuft der Ausbruch der Glässer'schen Krankheit rasant. Er ist charakterisiert durch hohes Fieber (über 41,5 °C), Apathie und Anorexie, verdickte Gelenke, Husten, abdominale Atmung, Zyanosen und Festliegen. Bei Beteiligung der Meningen zeigen sich zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle, Nystagmus (KIELSTEIN, 1985) und Rudern mit den Beinen in Seitenlage.

Todesfälle im Rahmen einer Septikämie treten vor allem bei sehr jungen Schweinen in immunologisch naiven Herden auf (HILL et al., 1996; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Hohe Endotoxinspiegel im Plasma sind ursächlich für die disseminierte intravasale Koagulopathie (AMANO et al., 1997). Bei einer von OLIVEIRA u. PIJOAN (2004) durchgeführten Belastungsinfektion bei SPF-Ferkeln war das Endotoxin nach intratrachealer Inokulation von *H. parasuis* bereits 16 Stunden später nachweisbar; seine Konzentration stieg direkt vor dem Tod stark an. Außerdem waren hochgradige Leukopenie, Thrombopenie, Verlängerung der Prothrombinzeit und Blutglukoseabfall feststellbar.

Fehlen maternale Antikörper, kann sich die Glässer'sche Krankheit in manchen Beständen schon eine Woche nach dem Absetzen zeigen. In der Regel tritt die Erkrankung bei Absetzferkeln im Alter von vier bis sechs Wochen durch den zu diesem Zeitpunkt nicht mehr bestehenden Schutz durch die maternal übertragene Immunität auf. Aborte und Arthritiden bei Sauen und chronische Lahmheit bei Ebern können Folgeschäden einer akuten Infektion sein (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002).

In konventionellen Beständen sind gewöhnlich ältere Tiere von der *H. parasuis* Infektion betroffen. Die Krankheit tritt eher sporadisch auf, die Symptome sind weniger gravierend als bei naiven Herden und oft auf die Lunge beschränkt (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Die Pneumonie ist in den kranialen und mittleren Anteilen der Lunge lokalisiert; es findet sich purulente Flüssigkeit in den Bronchien und Bronchioli (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002).

Chronische Infektionen führen zum Kümmeren der Tiere mit Husten, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Lahmheit und dichtem, struppigen Haarkleid. Bei SPF-Sauen wird als seltenes klinisches Bild eine Panniculitis an den Ohren sowie eine Myositis und Faszitis im Bereich der Nackenmuskulatur beschrieben. Tiere mit dieser Symptomatik weisen Auftreibungen sowie Zyanosen an den Köpfen auf (HOEFLING, 1991). Bei akuter eitriger Lymphadenitis gelingt vereinzelt der Nachweis von *H. parasuis* aus dem *M. masseter*.

### 2.1.5 Pathologie

Pathologisch-anatomisch sichtbare Veränderungen sind bei der akuten Verlaufsform serofibrinöses bis fibrinopurulenten Exsudat auf Perikard, Pleura, Peritoneum, Meningen und in den Gelenken. Es kann eine oder mehrere dieser Lokalisationen betroffen sein (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Die Veränderungen werden durch die Replikation von *H. parasuis* auf

den serösen Häuten verursacht (AMANO et al., 1994). Liegt ein chronisches Krankheitsgeschehen vor, werden in der Sektion adhäsive Pleuritis, Perikarditis und Peritonitis sichtbar, die im histologischen Bild durch fibröse Synechien charakterisiert werden (SCHULZ, 1991).

Bei den seltener auftretenden akuten Septikämien kann es zu Zyanosen, subkutanem und pulmonalem Ödem kommen (RILEY et al., 1977). Außerdem können Petechien oder Ekchymosen an Leber, Nieren und Meningen verursacht werden. Mikroskopisch werden Mikrothromben in Leber, Nieren und Lunge nachgewiesen. Der dafür verantwortliche Endotoxinschock und die folgende DIC führen wahrscheinlich zum Tod des Tieres (AMANO et al., 1997).

Katharralisch-eitrige Pneumonien sind vor allem in den kranialen und mittleren Anteilen der Lunge lokalisiert (SOLANO-AGUILAR et al., 1999); es findet sich purulente Flüssigkeit in den Bronchien und Bronchioli (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Vereinzelt werden purulente Rhinitiden beschrieben (VAHLE et al., 1995). In seltenen Fällen zeigt sich Fascitis und Myositis (HOEFLING, 1991).

Im histologischen Bild sind im serofibrinösen Exsudat neutrophile Granulozyten vor allem im Bereich der Hirn- und Rückenmarkshaut sowie Lymphozyten und Makrophagen zu erkennen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2004; VAHLE et al., 1995). Bei einer akuten Infektion liegen außerdem infolge des Endotoxinschocks multiple Fibrinthromben in den Kapillaren vor (JORDAN, 2005).

Auch bei klinisch gesunden Tieren kommt es zu einer Reduzierung der Zilienanzahl und es sind neutrophile Granulozyten und Plasmazellinfiltrationen nachweisbar, wenn eine Isolation von *H. parasuis* aus den Schleimhäuten möglich ist (VAHLE et al., 1997).

### 2.1.6 Diagnostik

In der Routinediagnostik erfolgt der Nachweis der Glässer'schen Krankheit aufgrund der klinischen Symptome in Kombination mit dem Sektionsbefund und dem kulturellen Nachweis aus den durch die Infektion veränderten Lokalisationen (VAHLE et al., 1997). Um eine sichere Detektion und Charakterisierung des Erregers zu gewährleisten, werden verschiedene Methoden und Analyseverfahren angewandt.

#### 2.1.6.1 Klinisches Bild, pathologisch-anatomische Untersuchung, Histologie

Anhand des klinischen Bildes, des Sektionsbefundes und der histopathologischen Untersuchung lässt sich bereits eine Verdachtsdiagnose stellen.

Betroffen sind in der Regel Absetzferkel zwischen der vierten und sechsten Lebenswoche und Läufer nach dem Einstellen in die Mast. In endemisch infizierten Betrieben und bei älteren Tieren zeigt sich häufig klinisch nur eine Atemwegsproblematik (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002).

Der akute Verlauf ist durch hohes Fieber, Apathie, Anorexie, Lahmheiten, umfangsvermehrte Gelenke, Husten, Dyspnoe, verstärkte abdominale Atmung, kyphotische Rückenlinie, Schmerzáußerungen wie Schreien sowie zentralnervöse Symptome wie Zittern oder Ruderbewegungen teilweise in Seitenlage gekennzeichnet (HILL et al., 1996; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). In schweren Fällen können Zyanosen an den Ohren, der Rüsselscheibe und den Gliedmaßen sowie Konjunktividen hinzukommen. Reibegeräusche bei der Auskultation der Lunge sowie vermehrte Füllung und Fluktuation vor allem in den Tarsalgelenken bei der palpatorischen Untersuchung ergänzen das klinische Bild (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005).

Milden Symptomen mit Husten, Dyspnoe oder Lahmheiten folgt häufig der chronische Verlauf mit Kümmern (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005).

Bei der pathologisch-anatomischen und anschließenden histologischen Untersuchung zeigen sich serofibrinöse bis fibrino-purulente Entzündungen an Gelenken, Pleura, Perikard, Peritoneum und Meningen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Außerdem kann an der Lunge eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie diagnostiziert werden (SOLANO-AGUILAR et al., 1999).

#### 2.1.6.2 Kultureller Erregernachweis von *H. parasuis*

Die klinischen Symptome dieser Krankheit sind sehr vielfältig. Aus diesem Grund ist der kulturelle Nachweis des Erregers wichtig. Es eignen sich besonders das Gehirn, die Gelenke und die serösen Häute (NEDBALCOVA et al., 2006), außerdem Tupfer von fibrinösen Auflagerungen, Bauchhöhlenflüssigkeit, Synovia oder Liquor (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005) sowie Proben von Leber und Milz (OLIVEIRA, 2007). MOORKAMP et al. (2007) weisen darauf hin, dass der kulturelle Nachweis von *H. parasuis* in der

bronchoalveolären Spülflüssigkeit (Broncho-Alveolar Lavage Fluid, BALF) mindestens genauso gute Ergebnisse bringt, wie die Untersuchung von Lungengewebe. Da *H. parasuis* aber auch in der Nasenhöhle, der Trachea und der Lunge von gesunden Schweinen vorkommt, ist die Isolation des Bakteriums von diesen Lokalisationen nur dann von diagnostischem Wert, wenn gesichert ist, dass die Herde *H. parasuis* negativ ist (OLIVEIRA, 2007). Auch PALZER et al. (2005) machen deutlich, dass der Nachweis aus bronchoalveolärer Spülflüssigkeit keinen Schluß auf eine klinische Infektion mit dem Erreger zulässt. Ferner konnte keine signifikante Verknüpfung zwischen der kulturellen Feststellbarkeit von *H. parasuis* in der bronchoalveolären Lavage und dem klinischen Bild oder einer in der Sektion sichtbaren fibrinösen Serositis erkannt werden (PALZER et al., 2006a).

Selbst wenn die klinische Symptomatik und das Sektionsbild für das Vorliegen der Glässer'schen Erkrankung sprechen, gelingt der Nachweis von *H. parasuis* aufgrund seiner Empfindlichkeit, der häufigen Überwucherung durch andere Keime (RAPP-GABRIELSON et al., 2006) oder im chronischen Stadium nicht immer (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). TURNI u. BLACKALL (2007) stellten allerdings fest, dass die kulturelle Untersuchung von Tupfern, die von Gewebe oder von Exsudaten genommen wurden, trotz dieser Einschränkungen die Methode mit den besten Nachweisergebnissen ist. Auf jeden Fall sollten die Proben von nicht vorbehandelten, akut erkrankten und frisch euthanasierten Tieren genommen werden (OLIVEIRA, 2004).

*H. parasuis* stellt für die Anzucht besondere Anforderungen an das Nährmedium. Das gram-negative Bakterium benötigt für das Wachstum eine Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) Quelle. Dieses Element, der sogenannte V-Faktor, kann dem Nährmedium direkt zugefügt werden, von einer Staphylococcus-Amme produziert oder über NAD-getränkte Papierstreifen in den Blutagar eingebracht werden. Das Bakterium wächst nur in der Nähe dieser NAD-Quelle (Satellitenphänomen) (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Es gibt jedoch auch andere Bakterien (z.B. *Actinobacillus porcinius*), die NAD für die Anzucht benötigen und aus dem Gewebe von Schweinen (vor allem aus der Lunge) isoliert werden können. Zur Abgrenzung sind anschließend biochemische Tests notwendig.

Das Bakterium ist hitzeempfindlich. Deshalb sollten Proben immer gekühlt werden. Die Lebensfähigkeit des Erregers wird durch Transportmedien, die Amiesmedium enthalten, oder das Verschicken ganzer Gewebestücke verbessert (OLIVEIRA, 2007).

### 2.1.6.3 Serologische Untersuchung

Der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *H. parasuis* erfolgt im Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). MINIATS et al. (1991a) und SOLANO-AGUILAR et al. (1999) setzten den Test zur Bestimmung der Antikörperkonzentrationen im Serum ein. Auch MÜLLER (2004) benutzte bei seinen Untersuchungen einen indirekten spezifischen ELISA zum Antikörpernachweis gegen *H. parasuis* Serotyp 5. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bei ihren Untersuchungen halten MINIATS et al. (1991a) den ELISA für ein wenig geeignetes Mittel zur Bestimmung der humoralen Immunantwort. SOLANO-AGUILAR et al. (1999) konnten so aber bereits am fünften Lebenstag maternale Antikörper nachweisen. Als Antigen wurden Extrakte dieses Agens eingesetzt. OLIVEIRA u. PIJOAN (2004) sprechen der serologischen Untersuchung im Rahmen der Routinediagnostik nur geringe Aussagekraft zu.

### 2.1.6.4 Screeningmethoden

#### Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Um die Genauigkeit und Geschwindigkeit in der *H. parasuis* Diagnostik zu verbessern, entwickelten OLIVEIRA et al. (2001b) eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Diese kann als Screeningmethode verstanden werden. Die PCR ist hochsensitiv. Es können Antigene ebenso in Probenmaterial, auch von subklinisch oder chronisch erkrankten Tieren, wie in Bakterienkulturen nachgewiesen werden. Selbst wenn aus Proben von verendeten Tieren keine kulturelle Erregeranzüchtung dieses hochempfindlichen Bakteriums mehr möglich ist, lässt sich die DNA mittels PCR detektieren. Positive Ergebnisse von Proben aus der Nasenhöhle, der Trachea oder der Lunge sind jedoch nur aussagekräftig, wenn die Herde zuvor negativ getestet wurde (OLIVEIRA, 2007). Deshalb sollten für die Untersuchung ausschließlich Proben von Pleura, Perikard, Peritoneum, Milz, Leber, Gelenken oder Meningen verwendet werden. Gute Resultate werden mit der Beprobung von fibrinösem Exsudat, das mit Hilfe von Tupfern von der Oberfläche von entzündlich veränderten Serosen entnommen wurde, erzielt (PALZER et al., 2006a; PALZER et al., 2006b; OLIVEIRA, 2007). Beim Nachweis von *H. parasuis* von serösen Häuten, die noch keine augenscheinlichen Veränderungen zeigen, könnte dies auf ein frühes Infektionsstadium hinweisen (PAL-

ZER et al., 2006b). Wenn großflächige Veränderungen fehlen, kann die Probennahme mittels Tupfer auch von der Oberfläche des Gehirns durchgeführt werden (OLIVEIRA, 2007).

ANGEN et al. (2007) haben eine PCR entwickelt, die die 16S rDNA Sequenzen der Referenzstämme der 15 Serotypen von *H. parasuis* nutzt. Verglichen mit der von OLIVEIRA et al. (2001b) entwickelten PCR zeigt diese eine Verbesserung der Spezifität (100%). Die Sensitivität ist bei der Anwendung an klinischen Proben geringfügig, beim Test an reinen *H. parasuis* Kulturen zehnfach schlechter. Die Erprobung an gereinigter DNA ergab keine Unterschiede in der Sensitivität. Da sich die beiden PCR Tests bezüglich der Sensitivität unterscheiden, ist die Anwendung für unterschiedliche Fragestellungen möglich.

#### Nested (n)-PCR und in-situ Hybridisation

Die nested (n)-PCR wurde von JUNG et al. (2004) entwickelt. Mit diesem Verfahren kann *H. parasuis* in formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Proben detektiert werden. Die Methode ist hochsensitiv (3 CFU/ml) und gleicht in der Spezifität der konventionellen PCR. Auch die in-situ Hybridisation ist eine nützliche Methode, um *H. parasuis* Infektionen zu diagnostizieren (JUNG u. CHAE, 2004). Sie eignet sich ebenfalls für die Erkennung von *H. parasuis* in formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe (JUNG et. al., 2004).

#### 2.1.6.5 Serotypisierung

Die Serotypisierung erbringt wichtige Informationen für die Auswahl kommerzieller Impfstoffe. Denn während der Schutz innerhalb eines Serotyps gut ist, ist die Wirkung auf andere Serotypen vergleichsweise gering (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2004).

Im Gegensatz zum Agargelpräzipitationstest (AGPT), bei dem häufig Kreuzreaktionen auftreten, ist die indirekte Hämagglutination (IHA) eine zuverlässige Methode für die Serotypisierung von *H. parasuis* (DEL RIO et al., 2003). Beim AGPT werden 15 bis 41 % der *H. parasuis* Isolate als nicht typisierbar eingestuft, bei der IHA dagegen weniger als 10 % (OLIVEIRA, 2007). KIELSTEIN u. RAPP-GABRIELSON (1992) untersuchten die derzeit beschriebenen Serovare mittels Immunodiffusion (ID) und konnten dabei die heute mit den Ziffern 1 bis 15 nummerierten serologischen Gruppen differenzieren. Auch diese Methode hat den Nachteil einer hohen Anzahl (26,2 %) nicht-typisierbarer Isolate.

Die Grenzen aller Verfahren liegen in der Subjektivität der Analyse der Resultate. Außerdem produzieren manche Feldstämme *in vitro* nicht genügend Antigene für eine Serotypisierung. Auch besteht immer die Gefahr von Kreuzreaktionen, die das Ergebnis verfälschen können. Kreuzreaktionen können, besonders wenn sie von nicht-typisierbaren Isolaten ausgehen, die richtige Einordnung verhindern. Auch können solche nicht-typisierbaren Isolate neue Serotypen repräsentieren, für die bisher noch keine Antisera verfügbar sind (OLIVEIRA, 2007).

Eine andere Methode zur Serotypisierung ist der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). ELISA Tests sind eine gute Möglichkeit, um Antikörperlevels zu bestimmen, wenn die Antikörper, die im Test verwendet werden, auf die Serovare abzielen, mit denen ein Bestand infiziert ist (OLIVEIRA, 2005).

#### 2.1.6.6 Genotypisierung

##### Repetitive Extragenic Palindromic (REP-) PCR

Diese molekularbiologische Methode zur Genotypisierung von *H. parasuis* Isolaten arbeitet mit Sequenzen, die sich mehrfach im Genom von Bakterien wiederholen. Die Technik ermöglicht stamm- bzw. isolatspezifische Fingerprints, mit denen unterschiedliche Stämme verglichen und differenziert werden können. Damit kann die Charakterisierung der verschiedenen *H. parasuis* Isolate und der Epidemiologie der Infektionen innerhalb und zwischen den Herden erheblich verbessert werden (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2001).

##### Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus-based (ERIC-) PCR

Bei der Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus-based (ERIC-) PCR handelt es sich um eine Form der REP-PCR. Mit dieser Methode gelingen die Identifikation von Unterschieden innerhalb eines Serotyps und auch die Charakterisierung von nicht-serotypisierbaren Stämmen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). So kann die hohe genetische Variabilität zwischen den Feldstämmen, aber auch zwischen Stämmen, die systemische Erkrankungen bzw. respiratorische Erkrankungen hervorrufen, untersucht werden (OLIVEIRA et al., 2003a). Dies spielt besonders für die Entwicklung von stall-spezifischen Vakzinen eine Rolle, außerdem ist es ein wichtiges Hilfsmittel für die Überwachung,



Prävention und Kontrolle von *H. parasuis* Infektionen (RAFIEE et al., 2000; OLIVEIRA, 2007).

Die repetitiven ERIC-Sequenzen sind zufällig und stammspezifisch im Genom verteilt. Der Abstand zwischen ihnen variiert innerhalb der verschiedenen *H. parasuis* Stämme. Mit Hilfe von Primern, die generisch mit ERIC-Sequenzen hybridisieren, wird in der PCR die Entstehung einer u. U. Vielzahl von Amplifikaten mit unterschiedlichen Größen erreicht. Durch Elektrophorese werden die PCR Produkte im Agarosegel getrennt. Das so entstehende Bandenmuster wird als Fingerprint bezeichnet. Je enger die Verwandtschaft zwischen zwei *H. parasuis* Stämmen, desto größer ist die Ähnlichkeit der PCR-Amplifikatmuster und der Verteilung der ERIC-Sequenzen im Genom (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2001).

#### Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP-) PCR

DE LA PUENTE-REDONDO et al. (2000) haben mit der Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP-) PCR eine Analysemethode zur Genotypisierung entwickelt, die die Differenzierung zwischen *Actinobacillus* (A.) *pleuropneumoniae*, *H. parasuis* und *A. suis* ermöglicht. Auf der Basis einer spezies-spezifischen PCR wurde später eine RFLP-PCR zur Typisierung von *H. parasuis* Stämmen entwickelt und beurteilt (DE LA FUENTE et al., 2007). Während die Serotypisierung und die ERIC-PCR nur an *H. parasuis* Isolaten in Reinkultur angewendet werden können, ist die RFLP-PCR auch für die direkte Anwendung an biologischen Proben wie Nasentupfern oder Lungengewebe ohne vorherige Erregerisolierung geeignet. Damit ist eine schnelle und effektive Typisierung auch konventionell nicht typisierbarer Isolate möglich (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2003).

Eine weitere Art der Genotypisierung ist Multilocus Sequence Typing (MLST) (OLVERA et al., 2006).

#### 2.1.6.7 Test auf Antibiotikaempfindlichkeit

Zur Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit eines Bakteriums dient der Agardiffusionstest oder die Bestimmung der minimalen Hemmstoffkonzentration (MIC).

Der Agardiffusionstest wird über feste Medien durchgeführt. Dabei wird die Zone kompletter Wachstumshemmung des Bakteriums ausgemessen; bei der Auswertung wird zwischen empfindlich, unklar oder resistent unterschieden.

Die Bestimmung der MIC bedient sich flüssiger Medien. Das Prinzip des Tests beruht auf der Bestimmung der niedrigsten Konzentration eines Antibiotikums, mit der das Wachstum eines Bakteriums noch gehemmt wird.

Richtlinien und Standards für beide Tests werden vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) festgelegt.

Die Ergebnisse beider Tests können von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen, da gerade bei so empfindlichen Organismen wie *H. parasuis* schon minimale Veränderungen, zum Beispiel in der Durchführung der Tests, zu Abweichungen im Resultat führen können (OLIVEIRA, 2007). Außerdem ist aufgrund des schwierigen kulturellen Nachweises von *H. parasuis* die Anfertigung eines Antibiogramms nicht immer möglich (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005).

### 2.1.7 Differenzialdiagnosen

Veränderungen, die durch *Mycoplasma* (M.) *hyorhinis* bei drei bis zehn Wochen alten Ferkeln verursacht werden, gleichen den durch *H. parasuis* verursachten Polyserositiden und Arthritiden (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Auch Polyarthritiden durch *Mycoplasma hyosynoviae* und purulente Arthritiden durch Streptokokken- oder *Arcanobacter pyogenes* Infektion kommen in Betracht. Die klinische Abgrenzung dieser Krankheiten ist kaum möglich. Die Detektion von Mykoplasmen gelingt am besten mittels PCR. Streptokokken und *Arcanobacter pyogenes* können aus Gelenkpunktaten nachgewiesen oder durch pathologisch-antatomische Untersuchung unterschieden werden (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). Auch die Charakterisierung anderer septikämischer, bakterieller Erkrankungen, die durch *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus suis*, *Salmonella choleraesuis* var. Kunzendorf und *Escherichia coli* verursacht werden, erfolgt durch die mikrobiologische Untersuchung (RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Beim Auftreten zentralnervöser Symptome müssen vor allem Streptokokken-Meningitis und Enterotoxämie in die Überlegungen miteinbezogen werden. *Streptococcus suis* kann aus dem Liquor oder bei euthanasierten Tieren aus dem Gehirn isoliert werden. Im klinischen Bild einer Enterotoxämie zeigen sich Lidödeme; eine Gelenkbeteiligung fehlt

(RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). Die Bedeutung von *H. parasuis* als ursächliches Agens bei Vorliegen einer Bronchopneumonie kann nur ermittelt werden, wenn ausgeschlossen wird, dass andere pathogene Keime für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sind (RAPP-GABRIELSON et al., 2006).

### 2.1.8 Therapie

Da *H. parasuis* zu den „early colonizers“ gehört, ist es schwierig, die Infektion durch Managementmaßnahmen zu kontrollieren (MACINNES u. DESROSIERS, 1999). Dennoch ist eine Antibiotikabehandlung immer mit geeigneten Hygiene- und Managementmaßnahmen zu unterstützen.

Bei der Antibiotikatherapie ist eine sehr hohe Dosierung notwendig, unabhängig davon, ob eine orale oder parenterale Verabreichung erfolgt (NEDBALCOVA et al., 2006). Zur Wirksamkeit verschiedener Substanzen und zur Bedeutung von Resistenzen gibt es zahlreiche Untersuchungen. Aufgrund des schwierigen kulturellen Nachweises von *H. parasuis* ist die Anfertigung eines Antibigramms nicht immer möglich (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005).

Penicillin gilt als Mittel der Wahl zur Behandlung der Glässer'schen Krankheit, es wird jedoch auf eine steigende Resistenzrate hingewiesen (KIELSTEIN u. LEIRER, 1990). SAN MILLAN et al. (2006) entdeckten in ihren Untersuchungen bei knapp 14 % der getesteten *H. parasuis* Isolate hochgradige Resistenzen gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika.

Dagegen werden Cephalosporine neben der Kombination aus Trimetoprim und Sulfonamiden, Ampicillin, Fluoroquinolon, Gentamicin, Spectinomycin, Tetrazyklinen und Tiamulin von HEINRITZI (2006) und RAPP-GABRIELSON et al. (2006) als therapeutisch wirksame Präparate beschrieben. Nach KIELSTEIN (1985) und TRIGO et al. (1996) sind viele Bakterienstämme gegen Tetrazykline, Erythromycin, andere Aminoglykoside und Lincosamide resistent. Bei einem *in vitro* Test zeigte Tilmicosin eine gute Wirksamkeit gegen *H. parasuis* (DEROSA et al., 2003). Die *in vivo* Wirksamkeit von Tilmicosin wurde von PARADIS et al. (2002) in einer Studie bei experimentell infizierten Schweinen getestet. Da Tilmicosin die Fähigkeit hat, sich in Schweinemakrophagen zu konzentrieren, entsteht durch deren Wanderung zum Infektionsort dort ein höherer Wirkspiegel. Mit einer Medikation von 300 mg Tilmicosin/kg Futter über 14 Tage konnten BINDER et al. (1993) eine Elimination von *Haemophilus* spp. bewirken. Auch konnte eine Verbesserung des klini-

schen Bildes und der täglichen Gewichtszunahmen erreicht werden. Tulathromycin eignet sich unter Feldbedingungen zur Therapie der Swine Respiratory Disease (SRD), zu der auch die *H. parasuis* Infektion gezählt wird (NUTSCH et al., 2005; PALZER, 2007a).

In einer dänischen Studie wurde die Empfindlichkeit von *H. parasuis* gegenüber Ampicillin, Ceftiofur, Ciprofloxacin, Erythromycin, Florfenicol, Penicillin, Spectinomycin, Tetrazyklin, Tiamulin und Tilmicosin getestet. Dabei stellte sich heraus, dass sich fast alle Wirkstoffe zur Therapie der dänischen Isolate von *H. parasuis* eignen; lediglich gegen die Kombination aus Trimetoprim und Sulfamethoxazol und gegen Ciprofloxacin zeigten sich bei einigen Isolaten Resistenzen (AARESTRUP et al., 2004). Einer deutschen Studie zufolge sind weniger als 10 % aller *H. parasuis* Stämme resistent gegen Tetrazyklin, Oxytetracyklin, Enrofloxacin und Kanamycin. Bei 55 % der Stämme wurden Resistenzen gegen Sulfonamide festgestellt (VON ALTROCK, 1998). DE LA FUENTE et al. (2007) testeten die Antibiotikaempfindlichkeit bei 30 britischen und spanischen *Haemophilus parasuis* Isolaten gegenüber 19 der derzeit gebräuchlichen Mittel. Alle britischen Stämme waren hochempfindlich gegenüber Penicillin, Ceftiofur, Erythromycin, Tilmicosin, Enrofloxacin und Florfenicol, die meisten waren auch gegen die restlichen Wirkstoffe empfindlich (die höchste Resistenzrate lag bei 20% gegen Neomycin). Dagegen waren die spanischen Isolate ausschließlich gegen Florfenicol empfindlich, große Anteile zeigten Resistenzen gegen Penicillin, Ampicillin, Oxytetracyklin, Erythromycin, Tilmicosin, Tiamulin und die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol sowie gegen Clindamycin, Sulfonamide und Tylosin.

OLVERA et al. (2007) stellten fest, dass durch eine Antibiotikabehandlung zwar alle in einem Bestand auftretenden Stämme von *H. parasuis* eliminiert werden außer denen, die gegen das Antibiotikum resistent sind; untersucht man jedoch den Bestand ein Jahr nach der Behandlung mittels Genotypisierung erneut, findet man die gleichen Stämme wie vor der Therapie wieder.

### 2.1.9 Prophylaxe

Zur Prophylaxe vor einer *H. parasuis* Infektion stehen ein hoher Grad an Hygiene und geeignete Managementmaßnahmen an erster Stelle (RITZMANN u. HEINRITZI; 2005; NEDBALCOVA et al., 2006). Auch der Immunität der Sauen kommt für die Empfänglichkeit der Ferkel eine große Bedeutung zu. So konnten BLANCO et al. (2004) durch einen

Versuch in Spanien in einem *H. parasuis* positiven Betrieb zeigen, dass die Kolostrumversorgung für den Schutz der Ferkel vor einer Infektion mit dem Erreger und das Auftreten klinischer Symptome eine entscheidene Rolle spielt.

Aus diesem Grund werden für die Immunprophylaxe kommerzielle oder stall-spezifische Vakzinen bei trächtigen Sauen oder bei Ferkeln nach dem Absetzen angewandt. Für die Produktion wirksamer Vakzinen gegen *H. parasuis* muss die Existenz homologer sowie heterologer Reaktionen geprüft werden. MINIATS et al. (1991b) kamen zu dem Ergebnis, dass die Vakzination von Ferkeln mit definierten *H. parasuis* Stämmen in der Regel zum Schutz vor der Erkrankung durch die Infektion mit homologen *H. parasuis* Stämmen führt. Außerdem scheint es bei der Schutzwirkung unterschiedlicher Serotypen eine positive Relation zwischen der Virulenz eines Serotyps und der Immunoprotektion gegenüber anderen Serotypen zu geben (MINIATS et al., 1991a). Diese Theorie konnten BAK u. RIISING (2002) bestätigen. Sie konnten zeigen, dass die Impfung basierend auf *H. parasuis* Serovar 5 sowohl vor einer Infektion mit einem homologen wie auch mit heterologen (1, 12, 13, 14) Stämmen schützt.

BAUMANN u. BILKEI (2002) testeten die Wirksamkeit der Vakzination von Sauen und Ferkeln mit einem die *H. parasuis* Serovare 2, 3 und 5 enthaltenden kommerziellen Impfstoff. Dabei fanden sie heraus, dass die Impfung von Sauen am 80. und 95. Tag der Trächtigkeit positive Auswirkungen hat: bei der Begutachtung der Lungen der Nachkommen am Schlachthof waren signifikant weniger pneumonische Veränderungen und Arthritiden sichtbar. Auch die durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahmen waren signifikant höher als bei den Ferkeln ungeimpfter Sauen. Dagegen zeigte die Impfung der Ferkel selbst (Tag 7 und 21) mit demselben Impfstoff keine signifikanten Verbesserungen. HOFFMANN u. BILKEI (2002) testeten den Einfluß der Vakzination von Sauen mit *H. parasuis* auf die Empfänglichkeit der Ferkel gegenüber einer Infektion mit einem homologen Stamm. Bei ihren Untersuchungen konnte durch die Impfung zwar die Besiedelung der nasalen Schleimhaut der Ferkel nicht verhindert werden, teilweise jedoch der Ausbruch der Glässer'schen Krankheit.

In einigen Ländern, wie zum Beispiel Dänemark oder der Schweiz, werden Schweine bereits seit längerer Zeit mit handelsfertigen Impfstoffen vakziniert. In Dänemark tritt die Glässer'sche Krankheit nur sporadisch bei Ferkeln und Läufern auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass etwa 80 % der Jungsauen vor der Auslieferung in Erzeugerbetriebe geimpft werden (ANGEN et al., 2004). Die Impfzeitpunkte liegen bei Sauen acht bis fünf Wochen

ante partum, bei Ferkeln wird zweimalig im Abstand von zwei Wochen ab einem Alter von fünf Wochen geimpft. Es können nur die Sau oder die Ferkel, aber auch beide vakziniert werden (SOLANO-AGUILAR et al., 1999; MÜLLER et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2004a). Der genaue Impfzeitpunkt hängt von der Persistenz maternaler Antikörper, dem zeitlichen Auftreten klinischer Symptome sowie dem Betriebsmanagement ab (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). PALZER et al. (2007a) testeten die frühe Vakzination von Ferkeln auf ihre Wirksamkeit, indem sie Tiere in einem Feldversuch in der 3. und 5. Lebenswoche impften. Sie ermittelten das Durchschnittsgewicht zu mehreren Zeitpunkten und bewerteten das klinische Bild anhand eines Scoresystems. Die Auswertung erfolgte im Vergleich zur ungeimpften Kontrollgruppe. Dabei konnten sie bei den geimpften Tieren sowohl höhere durchschnittliche Zunahmen wie auch ein deutlich besseres klinisches Bild erkennen.

Für die Herstellung stall-spezifischer Impfstoffe sollten am besten Isolate von Tieren verwendet werden, die ZNS-Symptome aufweisen. Isolate aus Gelenken oder systemischen Infektionen sind nicht so gut geeignet, Isolate aus der Lunge weisen außerdem oft eine große Heterogenität auf (NEDBALCOVA et al., 2006).

OLIVEIRA et al. (2001a) untersuchten die Schutzwirkung durch die Inokulation von Ferkeln mit *H. parasuis* Stämmen. Sie stellten fest, dass die direkte Inokulation mit einer geringen Menge von *H. parasuis* Stämmen, die von erkrankten Absetzferkeln isoliert worden waren, hinsichtlich der Morbidität und Letalität einen besseren Schutz bietet als der Nase-zu-Nase-Kontakt von infizierten Sauen mit Ferkeln. Im Vergleich zur Vakzination von Ferkeln mit inaktivierten Impfstoffen wird durch die orale Inokulation von Ferkeln mit einer geringen Dosis eines virulenten Lebendstamms ebenfalls ein besserer Schutz vor einer Erkrankung erzielt (OLIVEIRA et al., 2004a).

## 2.2 *Mycoplasma hyorhinis*

### 2.2.1 Allgemeines

*Mycoplasma (M.) hyorhinis* ist ein zellwandloses, pleomorphes Bakterium und wird als ubiquitärer Keim der Nasenhöhle von Ferkeln angesehen (GOIS et al., 1969; SELBITZ, 2006). Es wird in der Schweineproduktion aber auch häufig im Zusammenhang mit patho-

logischen Veränderungen gefunden. Schon 1975 stellte FRIIS fest, dass es auch serofibrinöse Entzündungen der serösen Körperhöhlen und Gelenke bei unter zehn Wochen alten Schweinen verursachen kann. Auch wurde seine Beteiligung an der Entstehung von Otitiden nachgewiesen (MORITA et al., 1998). Die Tiere werden entweder durch die Sauen oder durch ältere Schweine im Bestand infiziert. Der Erreger kann aus den Nasensekreten von 10 % von Sauen und 30 bis 40 % der frisch abgesetzten Ferkel isoliert werden (ROSS u. SPEAR, 1973). Er breitet sich nach Belastungen schnell vom oberen Respirationstrakt ausgehend aus und kann dann häufig aus der Lunge oder der *Tuba eustachii* nachgewiesen werden. Die meisten infizierten Schweine zeigen keine klinischen Krankheitssymptome. Wenn der Erreger jedoch zu einem Krankheitsbild führt, kann dieses Pneumonie, Arthritis, Polyserositis, Eustachitis und Otitis umfassen (THACKER, 2006).

### 2.2.2 Pathogenese

*M. hyorhinis* heftet sich an die Zellen des Zilienepithels im oberen und unteren Respirationstrakt von Schweinen an. Über die daran beteiligten Virulenzfaktoren ist wenig bekannt. Es liegen Berichte über die Beteiligung einiger Stämme des Erregers an der Entstehung von Pneumonien vor (THACKER, 2006), diese wird jedoch noch diskutiert. GOIS u. KUSKA (1974) konnten den Erreger häufig im veränderten Lungengewebe von an Pneumonie erkrankten Schweinen nachweisen. Hier zeigt sich eine signifikant höhere Nachweisbarkeit als in unverändertem Gewebe (JOHANNSEN et al., 1991). Mittels PCR konnte *M. hyorhinis* in der bronchoalveolären Lavage sowohl gesunder wie auch an Pneumonie erkrankter Schweine gefunden werden (PALZER et al., 2005). KINNE et al. (1991) untersuchten Ferkel nach spontaner bzw. direkter oder aerogener experimenteller Infektion mit *M. hyorhinis*. Dabei fanden sie bei 30,4 % der Tiere eine akute oder subakute katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie mit interstitieller Komponente. Die Lungenentzündungen waren durch eine begrenzte Ausbreitung und die Tendenz zur Restitution gekennzeichnet.

Wie das Bakterium vom Respirationstrakt zur systemischen Besiedelung des Organismus mit den daraus resultierenden Polyserositiden und Arthritiden kommt, ist nicht genau geklärt, es ist jedoch anzunehmen, dass andere Pathogene (FRIIS u. FEENSTRA, 1994) oder Stress seine systemische Ausbreitung erleichtern. FRIIS u. FEENSTRA (1994) konnten durch experimentelle Infektion mit *M. hyorhinis* die typischen serofibrinösen Entzündungen der serösen Körperhöhlen bei Ferkeln verursachen. JANSSON et al. (1983) zeigten den

ursächlichen Zusammenhang zwischen *M. hyorhinis* und dem Auftreten von Arthritiden. Bei einer Studie in Kanada stellte sich allerdings heraus, dass eine Gelenkbesiedelung nicht sehr oft stattfindet (HARIHARAN et al., 1992).

Eine Infektion mit *M. hyorhinis* kann auch zur Otitis media führen (MORITA et al., 1999). Der Erreger schädigt wahrscheinlich den mukoziliaren Apparat durch seine Anheftung an die Zilien der Epithelzellen. Dadurch wird die aufsteigende Infektion mit anderen Bakterien möglich.

Auch ist es naheliegend, dass Koinfektionen mit anderen Erregern wie zum Beispiel PRRSV (KAWASHIMA et al., 1996) großen Anteil an der Entstehung respiratorischer Erkrankungen haben, die gelegentlich mit der Infektion mit *M. hyorhinis* auftreten (FRIIS u. FEENSTRA, 1994). Bei einer Untersuchung am Schlachthof von 80 augenscheinlich unveränderten und 191 Lungen mit durch Enzootische Pneumonie (EP) verursachten großflächigen Veränderungen wurde bei 37 % *M. hyorhinis* festgestellt. Bei diesen waren häufig auch diffuse Pleuritiden erkennbar (FALK et al., 1991). Auch LIN et al. (2006) sehen einen Zusammenhang zwischen *M. hyorhinis* und der Entstehung der Mykoplasmen-Pneumonie.

### 2.2.3 Klinik und Sektionsbild

Die durch eine *M. hyorhinis* Infektion verursachte Polyserositis tritt in der Regel bei drei bis zehn Wochen alten Schweinen auf, gelegentlich findet man sie auch bei älteren Tieren. Die typischen Krankheitszeichen treten drei bis zehn Tage nach der Exposition oder dem Auslöser für eine systemische Ausbreitung des Erregers zutage. Die Tiere zeigen dichtes, struppiges Haarkleid, erhöhte Körpertemperatur (bis 40,5 °C), Apathie, Inappetenz, Lahmheit, verdickte Gelenke und Bewegungsunlust, schwere Atmung und erhöhte Bauchdeckenspannung. Die klinischen Symptome werden je nach Schwere der Erkrankung nach 10 bis 14 Tagen schwächer. Bei manchen Tieren stellt sich jedoch keine Verbesserung ein und einige sterben plötzlich. Zeigen sich bei der Erkrankung Arthritiden, bleiben Lahmheiten und verdickte Gelenke über zwei bis drei Monate, manchmal auch bis zu sechs Monate bestehen. Auch Konjunktivitiden werden in Verbindung mit einer *M. hyorhinis* Infektion gesehen (FRIIS, 1975; FRIIS, 1976). Eine Otitis kann durch Mykoplasmen zwischen den Zilien im Gehörgang entstehen (THACKER, 2006). Durch eine experimentelle Inokulation von *M. hyorhinis* in die Paukenhöhle konnten MORITA et al. (1998) eine temporäre Otitis



media erzeugen. Erfolgt die Inokulation jedoch in die Nasenhöhle, wird damit eine Eustachitis hervorgerufen und nur in seltenen Fällen eine Otitis media (MORITA et al., 1999).

Die im akuten Stadium der Erkrankung bestehende Polyserositis mit fibrinopurulenter Perikarditis, Pleuritis und manchmal auch Peritonitis (ROBERTS et al., 1963) geht bei länger anhaltender Erkrankung in fibrinöse Verklebungen über. Die serösen Häute werden verdickt, trüb und rau. Aus der akuten Arthritis resultieren verdickte, schmerzhaft Gelenke. Durch die Synovialitis ist die Synovialmembran geschwollen und hyperämisch und die Gelenke sind prall gefüllt. Nach einiger Zeit entwickeln sich auch aus dieser Entzündung Verklebungen. Eventuell kommt es zur Kapselfibrose und es können Erosionen an den Gelenkoberflächen sowie Pannusbildung auftreten (THACKER, 2006).

#### 2.2.4 Diagnose

Für die Diagnose sind das klinische Bild sowie die Gewinnung der Synovia wichtig (HEINRITZI, 2006). Es ist zu beachten, dass die Mykoplasmen-Serositis Ähnlichkeiten im klinischen und pathologisch-anatomischen Bild mit der Glässer'schen Krankheit aufweist (THACKER, 2006). Die bei der Gelenkpunktion gewonnene Synovia ist viskös, gerinnt schnell, hat einen hohen Eiweißgehalt und ist nicht eitrig (HEINRITZI, 2006). In der pathologischen Untersuchung können Proben für den Nachweis von *M. hyorhinis* von den serösen Häuten genommen werden. Die erfolgreiche Isolation des Erregers aus entzündlich verändertem Gewebe gelingt am besten während der akuten Phase der Erkrankung. Da *M. hyorhinis* in den Gelenken bis zu sechs Monate persistieren kann, ist hier der Erregernachweis eventuell auch noch zu einem späteren Zeitpunkt möglich.

Die mikrobiologische Diagnostik der Erkrankung erfordert komplizierte diagnostische Maßnahmen, da *M. hyorhinis* wie *H. parasuis* nur in Spezialmedien angezüchtet werden kann (NEIL et al., 1969). Als Zusatz eignen sich Serum, besonders Pferdeserum, DNA-Präparationen und Hefeextrakte. Außerdem sind wegen des langsamen Wachstums Hemmstoffe (z.B. Penicilline) zur Unterdrückung anderer Bakterien notwendig (SELBITZ, 2006).

Überdies sind für den Nachweis von *M. hyorhinis* PCR Tests verfügbar, mit deren Hilfe die verschiedenen Mykoplasma Spezies ermittelt werden können (TAYLOR et al., 1984, TAYLOR et al., 1985; HARDER u. HUEBERT, 2004). PALZER et al. (2006b) entnahmen die Proben für die PCR mittels Sammeltupfer von der Oberfläche von Pericard, Pleura und

Peritoneum und konnten so einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten fibrinöser Serositiden und dem Nachweis von *M. hyorhinis* darlegen.

Die in-Situ Hybridisation eignet sich zur Identifikation und Differenzierung von *M. hyorhinis* aus formalin-fixiertem Gewebe in der diagnostischen und experimentellen Arbeit, aber auch als Hilfsmittel für Studien zur Pathogenese (BOYE et al., 2001).

Differenzialdiagnostisch müssen außer der oben erwähnten *H. parasuis* Infektion die Mycoplasma-Arthritis, eine Streptokokkeninfektion sowie Gelenk-Rotlauf abgegrenzt werden (HEINRITZI, 2006).

### 2.2.5 Therapie

Aufgrund des Fehlens einer Zellwand sind Mykoplasmen gegenüber Antibiotika, die wie z.B. Penicillin dort ihren Angriffspunkt haben, unempfindlich (SELBITZ, 2006; HEINRITZI, 2006).

Bei einer Studie in den USA zeigte sich, dass *M. hyorhinis* gegen Tylosin, Lincomycin, Tilmicosin, Tetracycline, Enrofloxacin, Gentamicin und Spectinomycin sehr empfindlich ist. Die Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin und die Kombination aus Trimetoprim und Sulfamethoxazol ist dagegen gering (WU et al., 2000). KOBAYASHI et al. (1996b) testeten 20 Feldstämme von *M. hyorhinis* auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika. Dabei zeigten zwei Stämme eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Makrolid-Antibiotika. In Japan hat sich die Zahl der gegen Makrolide mit 16-gliedrigem Lactonring resistenten *M. hyorhinis* Stämme in den letzten zehn Jahren vervierfacht. Auch zeigten sich in einer Studie ein Fünftel der untersuchten Stämme gegen Lincomycin resistent (KOBAYASHI et al., 2005). Obwohl verschiedene Antibiotika für die Therapie einer Infektion mit *M. hyorhinis* zur Verfügung stehen, ist die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung und Restitution begrenzt, da die Mehrheit der Schäden irreversibel ist und auch die Elimination des Erregers nur wenig zur Reduzierung der Verklebungen und entzündlichen Veränderungen beiträgt (THACKER, 2006).

### 2.2.6 Prävention

Präventive Programme sollten darauf abzielen, den anderen Faktoren, die eine systemische Verbreitung des Erregers begünstigen, vorzubeugen. Derzeit ist keine kommerzielle Vakzi-

ne verfügbar, auch gibt es keine Informationen über die Wirksamkeit von Antibiotika zur Reduktion klinischer Symptome (THACKER, 2006).

## 2.3 Erregerassoziationen

### 2.3.1 *Haemophilus parasuis* und *Mycoplasma hyorhinis*

KOBAYASHI et al. (1996a) isolierten *H. parasuis* kombiniert mit *M. hyorhinis* aus 51,2 % der Lungen PRRS infizierter Schweine. Auch PALZER et al. (2006a) konnten in ihren Untersuchungen beim molekularbiologischen Nachweis aus Trockentupfern von den serösen Häuten eine signifikante Assoziation zwischen *H. parasuis* und *M. hyorhinis* feststellen. Tiere, die im Nachweis mittels PCR bezüglich beider Erreger positiv waren, zeigten auch deutlichere klinische Symptome (PALZER et al., 2006b).

### 2.3.2 *Haemophilus parasuis* und das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)

Zur Assoziation zwischen *H. parasuis* und PRRSV gibt es unterschiedliche Untersuchungsergebnisse. Verschiedene Autoren beschreiben die Auswirkungen einer PRRSV Infektion auf das Immunsystem als Wegbereiter für eine anschließende *H. parasuis* Infektion, andere können keinen Zusammenhang zwischen beiden Erregern erkennen.

Die Untersuchung von Blutproben von Ferkeln PRRSV positiver Sauen zu verschiedenen Zeitpunkten zeigte einen signifikanten Abfall von Leukozyten, Lymphozyten und Hämoglobin, sowie einen signifikanten Anstieg der Monozytenanzahl. Dies deutet darauf hin, dass PRRSV infizierte Sauen immunsupprimierte Ferkel bekommen (GAJECKI et al., 1996). Das PRRS Virus befällt und zerstört die Alveolarmakrophagen. Damit wird die erste Barriere in der Lunge zum Schutz vor bakteriellen Infektionen zunichte gemacht und schon geringe Erregermengen, die normalerweise durch diese phagozytierenden Zellen kontrolliert werden können, führen eventuell zu einer Infektion der Lunge oder sogar zu einer systemischen Infektion (SOLANO et al., 1998; OLIVEIRA, 2005). Die Ergebnisse von DONE u. PATON (1995) weisen ebenfalls auf eine immunsupprimierende Wirkung des PRRSV

hin. So ist die respiratorische Komponente des Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) oft mit einer schweren Infektion durch bakterielle Erreger wie *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* oder *Streptococcus suis* verbunden. Der Befall mit Sekundärerregern wird wahrscheinlich durch die Zerstörung zirkulierender Lymphozyten, des Mukoziliaren Clearance Systems und vor allem durch eine hochgradige Reduktion der Alveolarmakrophagen erleichtert. Auch die klinischen Anzeichen einer PRRSV Infektion scheinen teilweise von anderen vorhandenen Krankheiten abzuhängen (DONE u. PATON, 1995).

SOLANO et al. (1997) beschreiben ebenso den verstärkenden Einfluß einer Doppelinfektion auf die Mortalität von Ferkeln und geben die immunmodulierenden Effekte des Virus als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Schweregrade der Läsionen an Organen von Tieren, die nur mit *H. parasuis* infiziert wurden im Gegensatz zu denen der Tiere, die einer Doppelinfektion ausgesetzt wurden, an. KOBAYASHI et al. (1996a) fanden *H. parasuis* und *Pasteurella spp.* ebenfalls häufig bei Schweinen mit PRRS. Auch nach Studien von ZIMMERMANN et al. (1997) in den USA treten Sekundärinfektionen besonders mit *Salmonella choleraesuis*, *Streptococcus suis* oder *H. parasuis* typischerweise in Herden mit schweren chronischen PRRSV Infektionen auf. OLIVEIRA u. PIJOAN (2002) stellten fest, dass in einer Herde, die durch andere Erreger, wie zum Beispiel das PRRS Virus, geschwächt ist, eine Infektion mit *H. parasuis* besonders schwere Krankheitsbilder verursacht, die durch systemische Infektionen mit hohem Fieber (über 41,5 °C), Lethargie, verdickten Gelenken, Husten, abdominaler Atmung und zentralnervösen Symptomen wie Rudern mit den Beinen in Seitenlage und die typischen pathologisch-anatomisch sichtbaren Veränderungen mit fibrinösem Exsudat auf dem Perikard, der Pleura, dem Peritoneum, den Meningen und in den Gelenken charakterisiert sind. Aus diesem Grund ist es nach ihrer Auffassung wichtig, herauszufinden, ob es sich bei der *H. parasuis* Infektion um eine primäre oder eine sekundäre Infektion handelt. Bestände, in denen eine PRRSV Problematik vorliegt, haben bei einem zusätzlichen Befall durch *H. parasuis* eventuell hohe Verluste. Solange die PRRSV Infektion nicht kontrolliert werden kann, wird auch die Bekämpfung des Sekundärerregers, zum Beispiel durch Impfung, nicht zum Erfolg führen (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Dagegen zeigten PALZER et al. (2007b), dass die Impfung von Ferkeln PRRSV positiver Sauen mit einem Impfstoff, der auf *H. parasuis* Serovar 5 basiert, zu signifikant höheren Gewichtszunahmen und zu einem besseren Gesundheitsstatus führt. OLIVEIRA et al. (2004a) testeten die Auswirkungen einer kontrollierten Exposition mit einer

geringen Menge eines Lebendstammes von *H. parasuis* auf Ferkel. Es stellte sich heraus, dass dies zu einem Schutz vor einer Infektion mit einem homologen Stamm führt. Auch wenn die Tiere zusätzlich intranasal mit dem PRRSV infiziert werden, sind sie vor einer systemischen *H. parasuis* Infektion geschützt (OLIVEIRA et al., 2004b).

Die Untersuchungsergebnisse von COOPER et al. (1995) stimmen mit den Resultaten der vorgenannten Autoren nicht überein. Sie infizierten SPF-Ferkel mit PRRSV und eine Woche später mit *H. parasuis*. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe, die nur mit PRRSV infiziert und der, die einer Doppelinfektion unterzogen wurde. SEGALÉS et al. (1999a) fanden ebenfalls keinen Einfluß einer vorhergehenden PRRSV Infektion auf das Auftreten der Glässer'schen Krankheit. Bei einer Studie, in der die Auswirkung einer PRRSV Infektion auf die Aktivität der porzinen Alveolarmakrophagen (PAM) hinsichtlich ihrer Phagozytoseaktivität von *H. parasuis* getestet wurde, konnte eher ein aktivierender als ein zerstörender Effekt festgestellt werden (SEGALÉS et al., 1999b).

### **2.3.3 *Mycoplasma hyorhinis* und das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)**

Über Assoziationen von *M. hyorhinis* mit dem PRRS Virus gibt es nur wenige Informationen. Die Infektion mit beiden Erregern scheint aber zu einer Verstärkung von Symptomen zu führen. Nach SHIMIZU (1994) und KAWASHIMA et al. (1996) verursacht eine Doppelinfektion mit *M. hyorhinis* und PRRSV schwere Lungenentzündungen, während eine Monoinfektion mit PRRSV nur geringgradige Pneumonien hervorruft. KOBAYASHI et al. (1996a) konnten bei Ferkeln, die das Krankheitsbild von PRRS zeigten, in den meisten Fällen auch *M. hyorhinis* nachweisen. Die Anzahl der CFU/g lag bei  $10^5$ , während sie bei symptomlosen Trägern von PRRSV bei weniger als  $10^3$  lag.

### **2.3.4 *Mycoplasma hyorhinis* und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2)**

Bei ihren Untersuchungen zum Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome (PDNS) konnte BRAKMANN (2006) mittels PCR bei fast allen Tieren das PCV-2 nachweisen. Bei 5,9 % der Tiere fiel auch der *M. hyorhinis* Nachweis positiv aus. KAWASHIMA et al. (2007) halten die Infektion mit *M. hyorhinis* für einen Risikofaktor für die Entstehung des Postweaning Multisystemic Wasting Syndromes (PMWS).

### 2.3.5 *Haemophilus parasuis* und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2)

KIM et al. (2002) stellten bei einer Untersuchung zum Vorkommen von PCV-2 in 32 % der Fälle eine Kombination mit *H. parasuis* fest. PALZER et al. (2007b) fanden dagegen keinen Einfluß der Glässer'schen Krankheit auf das Auftreten einer Infektion mit PCV-2.

### 2.3.6 Das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) und das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2)

Über die Assoziation des PRRSV mit dem PCV-2 gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen. Es können jedoch nicht alle Untersucher einen Zusammenhang zwischen den Nachweisen der beiden Erreger erkennen.

BERMUDEZ et al. (2004) konnten eine Interaktion zwischen den beiden Viren feststellen. Auch CANO et al. (2004) beschreiben die Koinzidenz von PCV-2 und PRRSV. ALLAN et al. (2000) und ROVIRA et al. (2002) fanden heraus, dass die Replikation des Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2) durch eine PRRSV Infektion gefördert wird. ALLAN u. ELLIS (2000) halten es außerdem für möglich, dass für eine volle Ausprägung der Symptome einer PCV-2 Infektion das Vorhandensein anderer Erreger wie des PRRSV nötig ist. Diese Feststellungen konnten KAWASHIMA et al. (2007) bestätigen. Sie beschreiben das PRRSV als einen Risikofaktor für die Entstehung des Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS). Auch die Untersuchungen von WELLENBERG et al. (2004), FRAILE et al. (2007), JONES et al. (2007) und STADEJEK et al. (2007) wiesen darauf hin, dass PMWS durch die Koinfektion von PRRSV und PCV-2 getriggert wird. Ebenso scheint eine Impfung gegen PRRSV die Stärke einer PCV-2 Virämie zu vermindern (GENZOW et al., 2007).

HARMS et al. (2001) bemerkten bei ihren Versuchen eine Verstärkung einer PRRSV induzierten interstitiellen Pneumonie durch die Koinfektion mit dem PCV-2. In einer Feldstudie lagen bei PCV-2 positiven Tieren außerdem höhere PRRSV Serum-Antikörpertiter und schwerere Schäden am Lungengewebe vor als bei negativen Tieren (DORR et al., 2007). Ferner stellten WELLENBERG et al. (2004) fest, dass Infektionen mit dem PRRSV US- und dem EU-Typ nur in Beständen mit PMWS-Problematik auftreten.

Durch einen *in vitro* Versuch zur Interaktion von PCV-2 und PRRSV in porzinen Alveolarmakrophagen (PAM) konnte der verstärkende Effekt von PCV-2 auf die

Auswirkungen des PRRSV im Respirationstrakt erklärt werden. Es zeigte sich, dass die PAM für das PCV-2 offensichtlich ein wichtiges Reservoir darstellen. Die Besiedelung der PAM durch das PCV-2 führt jedoch im Gegensatz zur Besiedelung durch das PRRSV nicht zum Zelluntergang. Die PCV-2 Infektion reduziert Interferon-alpha-vermittelt die PRRSV Infektion und den damit verbundenen zytopathogenen Effekt auf Alveolarmakrophagen durch eine Doppelinfektion. Der verminderte PRRSV bedingte zytopathogene Effekt auf die PAM und eine erhöhte entzündungsfördernde Zytokinproduktion könnten zur Verstärkung der pneumonischen Veränderungen durch eine Doppelinfektion führen (CHANG et al., 2005).

Auswirkungen auf prophylaktische Maßnahmen im Betrieb durch eine Doppelinfektion mit PCV-2 und PRRSV konnten ebenfalls dargelegt werden. Die Effizienz einer PRRSV Vakzine kann herabgesetzt sein, wenn sie zum Zeitpunkt einer PCV-2 Infektion verabreicht wird, da PCV-2 Infektionen einen nachteiligen Effekt auf die Entwicklung einer Immunität haben können. An experimentell mit PCV-2 infizierten Schweinen wurde herausgefunden, dass neutralisierende Antikörper nur gebildet werden können, wenn keine PCV-2 assoziierten Erkrankungen vorliegen (HALBUR et al., 2005). Denn aufgrund der Affinität des PCV-2 zu den lymphatischen Organen und den daraus resultierenden Alterationen entwickeln Tiere, die vor der Impfung mit einer Lebend-PRRSV-Vakzination bereits mit dem PCV-2 infiziert sind, keine ausreichende protektive Immunität (OPRIESSNIG et al., 2006).

Im Gegensatz zu den oben genannten Ausführungen konnten ALLAN et al. (2000) bei einer experimentellen Infektion von Ferkeln mit einer Kombination aus PCV-2 und PRRSV keine Potenzierung der Replikation und Verteilung von PRRSV im Vergleich zur alleinigen Infektion mit PRRSV nachweisen, obwohl dieser Effekt bei PCV-2 zu erkennen war. Aber auch wenn die PRRSV Infektion häufig gleichzeitig vorliegt, ist sie nach Untersuchungen von SEGALÉS et al. (2002) kein essentieller Faktor für das Auftreten des Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome. Auch PALZER et al. (2007b) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PRRSV und einer PCV-2 Infektion feststellen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Tiere

Für den Versuch wurden ausschließlich Patienten der Klinik für Schweine der LMU München verwendet, die für diagnostische Untersuchungen eingeliefert wurden. Sie stammten aus verschiedenen Produktionsformen. Von den insgesamt 143 untersuchten Tieren aus 72 Betrieben hatte die Mehrzahl der Tiere vorberichtlich eine Atemwegsproblematik, Kümern beziehungsweise Gelenkprobleme. Es wurden jedoch auch Tiere mit anderer Symptomatik wie zum Beispiel Durchfall oder Hautveränderungen beprobt. Die Tiere gehörten den Nutzungsgruppen Saugferkel, Absatzferkel, Vormast, Mastschwein und Jungsau an, das Gewicht betrug zwischen 1,8 und 101,5 Kilogramm (**Tabelle 1**). Es wurden sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Tiere in die Untersuchungen eingeschlossen. Als vorbehandelt wurden Schweine eingestuft, denen zu den von AARESTRUP et al. (2004), VON ALTROCK (1998) und DE LA FUENTE et al. (2007) als gegen *H. parasuis* wirksame Antibiotika verabreicht worden waren. Tiere, bei denen die letzte Behandlung länger als drei Wochen vor der Einlieferung in die Klinik zurücklag, wurden als nicht behandelt eingestuft. Bei der Auswahl der Tiere wurde darauf geachtet, dass diese nicht gegen *H. parasuis* geimpft waren. Ansonsten blieb der Impfstatus unberücksichtigt.

**Tabelle 1: Einteilung der Nutzungsgruppen nach Körpergewicht**

Saugferkel	Absatzferkel	Vormast	Mastschwein	Jungsau
0 – 8 kg	9 – 25 kg	26 – 40 kg	41 – 100 kg	> 100 kg



## 3.2 Untersuchungen

### 3.2.1 Zeitliche Abfolge der Untersuchungen

Nach der Anamnese, bei der auch die Informationen zur Nutzung und zur Vorbehandlung aufgenommen wurden, erfolgte die klinische Untersuchung der Tiere. Im Anschluß daran wurde unter Neuroleptanalgesie die bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit (BALF) gewonnen. Diese wurde am gleichen Tag vom Institut für Mikrobiologie und Seuchenmedizin der Tierärztlichen Fakultät der LMU München bakteriologisch untersucht. Für die weitere Diagnostik wurden die Tiere in der Regel noch am gleichen Tag euthanasiert, gewogen und zur Sektion in die Tierpathologie der LMU München gebracht. Hier wurden mittels Trockentupfer Proben von Auflagerungen auf den serösen Häuten (Pleura, Pericard und Peritoneum) genommen.

### 3.2.2 Klinische Untersuchung

Alle Tiere wurden nach der Einlieferung in die Klinik untersucht. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Veränderungen bei Parametern gelegt, die auf das Vorliegen der Glässer'schen Krankheit hinweisen, z. B. kyphotische Rückenlinie, Atem-, Reibegeräusche oder Giemen, vermehrte Füllung der Tarsalgelenke sowie Kopfschiefhaltung oder Seitenlage, die auf eine ZNS-Symptomatik hindeuten können. Außerdem wurden das Gewicht der Tiere sowie der Ernährungszustand aufgenommen.

Die gesammelten Daten wurden anhand eines Scoresystems ausgewertet. Ein Tier mit physiologischem Befund wurde mit null Scorepunkten eingestuft, Abweichungen vom Normalbefund erhielten wie in **Tabelle 2** dargestellt je nach Schweregrad bis zu drei Punkte pro Parameter. Für die Auswertung wurden alle Punkte eines Tieres zusammengerechnet. Wurden bei der Beurteilung des Atmungsapparats Reibegeräusche, Giemen oder Husten festgestellt, so wurden hier zusätzlich pro Befund jeweils zwei Scorepunkte hinzugezählt. Nach diesem klinischen Score wurden Tiere, die insgesamt mit weniger als zwei Punkten bewertet wurden, als klinisch unauffällig eingestuft, alle anderen als klinisch auffällig.

Tabelle 2: Scoresystem für die klinische Beurteilung

Ernährungs- zustand	S C O R E	Rücken- linie	S C O R E	Auskulta- tion und Husten	S C O R E	Füllung Tarsal- gelenke	S C O R E	ZNS	S C O R E
gut	0	gerade	0	physiol.	0	keine	0	unauffällig	0
mäßig	1	kyphotisch	1	ggrd. ver- schärft	1	ggrd. ge- füllt	1	Kopfschief- haltung	1
schlecht	2			mgrd. ver- schärft	2	ggrd.ge- füllt	2	Seitenlage	2
				hgrd. ver- schärft	3	hgrd. ge- füllt	3		
				Reibegeräusche	+2				
				Giemen	+2				
				Husten	+2				

Für die Beurteilung der Assoziation von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* mit den Befunden der Auskultation wurde außerdem eine Unterteilung in klinisch unauffällige (Score von Auskultation und Husten 0 oder 1) und auffällige Tiere (Score von Auskultation und Husten > 2) vorgenommen.

### 3.2.3 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

#### 3.2.3.1 Durchführung

Die Durchführung der bronchoalveolären Lavage (BAL) erfolgte unter Neuroleptanalgesie ohne Sichtkontrolle. Diese wurde intramuskulär in einer Dosierung von 2 mg/kg KM Azaperon (Stresnil®, Fa. Janssen-Cilag) und 15-30 mg/kg KM Ketamin (Ursotamin®, Serumwerke Bernberg) appliziert. Es wurde ein steriler Absaugkatheter mit einem Laryngoskop als Führungshilfe benutzt, als Spülflüssigkeit diente 0,9 %ige NaCl-Lösung in einem Vo-

lumen von 15 bis 60 ml, je nach Körpergewicht der Tiere. Die gewonnenen Proben wurden anschließend bei 3000 U/min zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Nach Lösen des Zentrifugats wurde jeweils ein Milliliter für die mikrobiologische und die molekularbiologische Untersuchung abgefüllt.

### 3.2.3.2 Untersuchung der Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF)

#### Bakteriologisch

Die BALF wurde maximal 24 Stunden nach der Gewinnung im Institut für Mikrobiologie und Seuchenmedizin der LMU München bakteriologisch untersucht. Die Proben wurden zuerst auf Blutagarplatten mit und ohne Hemmstoff CNA (Colistin-Nalidixinsäure) zur Unterdrückung gramnegativer Bakterien, Enterobakterien-Nährböden (Gassner- und Rambachplatten) sowie Nähragarplatten verimpft. Außerdem wurden Bordet-Gengou Platten für die Isolierung von Bordetellen angelegt. Die Anzüchtung für die Isolierung von hämophilen Bakterien erfolgte mit Ammenkulturen bei CO<sub>2</sub>-Bebrütung. Die Proben wurden als Verdünnungsausstrich mit drei Ösen aufgetragen. Bei einem Teil der untersuchten Tiere wurde für die Erfassung geringer Bakterienmengen ca. 0,5 ml Probenflüssigkeit in 84 ml Anreicherungsmedium inokuliert (Signal Blood Culture System, Fa. Oxoid). Zur biochemischen Differenzierung der Isolate wurden Standardverfahren angewendet (Enterotube, Fa. Becton-Dickinson; API-Systeme, Fa. Bio Merieux). Die semiquantitative Beurteilung der Bakterienkulturen verlief nach dem in **Tabelle 3** angegebenen Schema. Für die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit war nur der Nachweis von *H. parasuis* von Bedeutung, dessen Typisierung im Landeslabor Schleswig-Holstein in Neumünster erfolgte.

**Tabelle 3: Semiquantitative Beurteilung der Bakterienkulturen**

Befundung	Wert	Menge des Kolonientyps im Primärausstrich (ca. 50 µl)
nach Anreicherung	0,25	kein Wachstum um Primärausstrich, Isolat erst nach Anreicherung in Nährbouillon
(+)	0,5	eine bis 10 Kolonien
+	1	11 – ca. 20 Kolonien
++	2	dicht stehende Kolonien im 1., einzeln stehende im 2. Impfstich
+++	3	dicht stehende Kolonien im 2., einzeln stehende im 3. Impfstich
++++	4	dicht stehende Kolonien im 3. Impfstich

## Molekularbiologisch

Die molekularbiologische Untersuchung erfolgte innerhalb von zwei Tagen mittels nonaplex RT-PCR (HARDER u. HUEBERT, 2004). Diese erfasst das Porcine Circovirus Type 2 (PCV-2), das Porcine Cytomegalievirus (PCMV), das Schweineinfluenzavirus Typ A (SIV-A), das Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome Virus (PRRSV) EU und US Stamm, das Porcine Respiratorische Coronavirus (PRCV) sowie *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*) und *Mycoplasma hyorhinis* (*M. hyorh.*). Die dabei gewonnenen Informationen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht verwertet.

### 3.2.4 Euthanasie

Da zur vollständigen diagnostischen Untersuchung der Tiere auch die pathologisch-anatomischen und –histologischen Befunde benötigt werden, erfolgte die Euthanasie der Tiere durch die intravenöse Injektion des Pentobarbitals Eutha 77<sup>®</sup> (Fa. Essex Tierarznei) über die *Vena cava cranialis* bzw. *Vena jugularis externa* in der Dosierung von 0,2 ml/kg Körpergewicht. Im Anschluss an die Euthanasie wurden die Tiere gewogen.

### 3.2.5 Pathologie

Die Tiere wurden im Institut für Tierpathologie der LMU München einer Routinesektion unterzogen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf eventuelle Veränderungen der Brust- und Bauchorgane gelegt. Bei Vorliegen eines pathologischen Befundes an der Lunge wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt. Wurde eine Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis oder katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie (BP) diagnostiziert, so wurde dies in die Auswertung aufgenommen. Es wurde einerseits beurteilt, in wie vielen Fällen eine Serositis vorlag, andererseits der Einzelbefund Pleuritis, Pericarditis und Peritonitis berücksichtigt.

Außerdem erfolgte im Institut für Tierpathologie der LMU München der Nachweis von PCV-2 durch in-situ Hybridisation aus Lymphknoten und Lungengewebe sowie im Landeslabor Schleswig-Holstein in Neumünster der virologische Nachweis von PRRSV aus Lungengewebe mittels PCR. Für die Auswertung wurden nur die Ergebnisse bezüglich des Nachweises des EU Stammes von PRRSV berücksichtigt.

### 3.2.6 Serosensammeltupfer

Die Probennahme von auf den serösen Häuten befindlichen Exsudaten erfolgte mittels Trockentupfer. Dabei wurde eine Sammelprobe von Pleura, Perkard und Peritoneum genommen. Mit dem Tupfer wurde über die Oberflächen der Serosen am frisch eröffneten Tierkörper gestrichen, bis dieser völlig durchtränkt war. Die Untersuchung der Tupferproben auf *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmente wurde vom Landeslabor Schleswig-Holstein in Neumünster mittels PCR durchgeführt.

### 3.2.7 Auswertung

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die Resultate der klinischen und pathologischen Untersuchung hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens beurteilt. Außerdem wurde geprüft, wie häufig die Erreger *H. parasuis*, *M. hyorhinis*, PRRSV EU Stamm und PCV-2 mit den jeweiligen Methoden nachgewiesen werden konnten. Die Nachweishäufigkeit von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* wurde in Bezug auf den Behandlungsstatus ausgewertet. Es erfolgte ein Vergleich der Nachweishäufigkeit von *H. parasuis* zwischen der Detektion von Genomfragmenten mittels PCR aus dem Sammelupfer der serösen Häute und der Anzucht und anschließenden Typisierung aus der BALF. Es wurden folgende Assoziationen errechnet: zwischen den molekularbiologischen Nachweisen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* und dem Auftreten klinischer und pathologischer Veränderungen sowie der gleichzeitigen Nachweisbarkeit von PRRSV EU Stamm und PCV-2; zwischen *H. parasuis* und *M. hyorhinis* sowie PRRSV und PCV-2.

Für die Parameter Gewicht der Tiere, Höhe des klinischen Scores, Nachweishäufigkeit von *H. parasuis*, *M. hyorhinis*, PRRSV und PCV-2 wurden Korrelationen berechnet.

### 3.2.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Programm SPSS 15.0 mittels Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanz-Niveau betrug 0,05. Die Richtungen der einzelnen Assoziationen wurden durch die Errechnung des Spearman-Rho Faktors (Rho) bestimmt.

Die Berechnung der Korrelationen erfolgte ebenfalls durch die Bestimmung des Spearman-Rho Faktors. Dieser kann Werte von -1 bis 1 annehmen. Bei Werten von 0 bis 0,4 bzw. -0,4

lag ein schwacher, bei Werten von  $>0,4$  bis  $0,8$  bzw.  $<-0,4$  bis  $-0,8$  ein mittlerer und bei Werten von  $>0,8$  bis  $1$  bzw.  $<-0,8$  bis  $-1$  ein starker Zusammenhang vor. Das Signifikanzniveau betrug  $0,01$  bzw.  $0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Anzahl und Verteilung der untersuchten Tiere

#### 4.1.1 Anzahlen bei verschiedenen Untersuchungen

In die Untersuchung wurden insgesamt 143 Tiere miteinbezogen. Bei diesen Tieren wurden Informationen über die Vorbehandlung, das Alter und das Gewicht erfasst. Außerdem wurden die klinische und die pathologische Untersuchung durchgeführt und die von den serösen Häuten gewonnenen Sammelutpfer ausgewertet. Bei 117 Tieren fand eine Kultivierung der BALF auf *H. parasuis* statt. In 102 und 105 Fällen erfolgte eine Gewebeuntersuchung auf PRRSV und PCV-2. Die Unterschiede in der Anzahl der untersuchten Proben ergaben sich durch die auf die vordergründige Problematik der einzelnen Patienten ausgerichteten Untersuchungsprofile.

#### 4.1.2 Klinische Untersuchung

Die Befunde der klinischen Untersuchung wurden nach einem Scoresystem ausgewertet (3.2.2). Dabei ergab sich, dass von 143 untersuchten Tieren 6 Tiere (4,2 %) klinisch unauffällig waren. Die Häufigkeiten der verschiedenen Befunde in Anzahl und prozentualem Anteil sind in **Tabelle 4** dargestellt.

**Tabelle 4: Häufigkeit der Befunde bei der klinischen Untersuchung**

Befund	Anzahl	Anteil (%)
Normalbefund (Score < 2)	6	4,2
Kyphotische Rückenlinie	85	59,4
Ernährungszustand – gut	31	21,7
Ernährungszustand - reduziert	73	51,1
Ernährungszustand - schlecht	39	27,3
Auskultation – o.b.B.	15	10,5
Auskultation – ggrd. verschärfte Atmung	42	29,4
Auskultation > ggrd. verschärfte Atmung und/oder Husten, Giemen oder Reiben	86	60,14
Tarsalgelenke - nicht gefüllt	46	32,2
Tarsalgelenke - ggrd. gefüllt	43	30,1
Tarsalgelenke – mgrd. gefüllt	33	23,1
Tarsalgelenke – hgrd. gefüllt	21	14,7
ZNS – o.b.B.	125	87,4
ZNS – Kopfschiefhaltung	12	8,4
ZNS – Seitenlage	6	4,2

#### 4.1.3 Gewicht der Tiere

Von allen Tieren der Studie wurden die Gewichtsdaten aufgenommen. Die Spanne lag zwischen 1,8 und 101,5 Kilogramm. Die Zuordnung zu den verschiedenen Nutzungsgruppen erfolgte nach der in **Tabelle 1** beschriebenen Einteilung. In **Tabelle 5** sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Tiere an den einzelnen Nutzungsgruppen dargestellt.

**Tabelle 5: Anteil der untersuchten Tiere nach Nutzungsgruppen**

Alter	Saugferkel	Absetzferkel	Vormast	Mastschwein	Jungsau
Anzahl	23	66	30	23	1
Anteil (%)	16,1	46,2	21,0	16,0	0,7



#### 4.1.4 Pathologisch-anatomisch und pathohistologisch sichtbare Veränderungen

Von den insgesamt 143 untersuchten Tieren wiesen 104 mindestens eine der Veränderungen Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis oder katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie in der Sektion oder anschließenden Histologie auf. Die Häufigkeit der einzelnen Läsionen ist in **Tabelle 6** dargestellt.

**Tabelle 6: Häufigkeit der pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Veränderungen**

Art der pathol. Veränderung	Anzahl	prozentualer Anteil der Tiere mit pathol. Veränderungen	Anteil an der Gesamttierzahl (%)
keine Veränderung	39	37,5	27,3
Pleuritis	54	51,9	37,8
Pericarditis	47	45,2	32,9
Peritonitis	35	33,7	24,5
Serositis	72	69,2	50,4
katarrh.-eitrig BP	78	75,0	54,6

#### 4.1.5 Erregernachweise

Die Nachweishäufigkeit der einzelnen Erreger ist in **Tabelle 7** dargestellt. PCV-2 wurde am häufigsten (49 x) nachgewiesen, gefolgt von *H. parasuis* in der bakteriologischen Untersuchung aus der BALF (38 x). Genomfragmente von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* aus Serosensammeltupfern wurden jeweils in 31, der EU Stamm des PRRSV wurde in 15 Fällen isoliert.

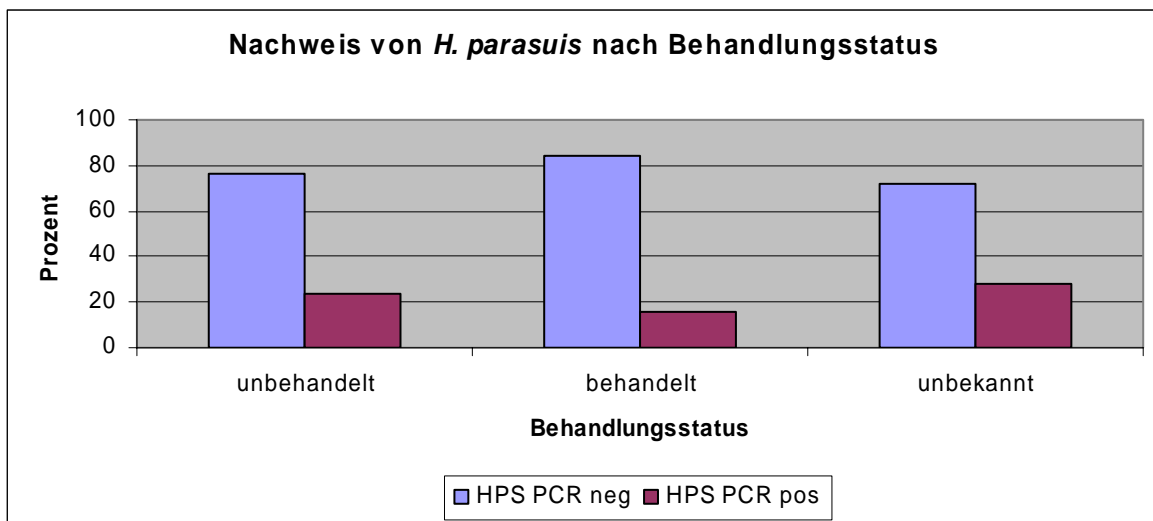
**Tabelle 7: Nachweishäufigkeit der Erreger durch verschiedene Methoden**

Erreger/Nachweismethode	Nachweishäufigkeit	Anteil (%)
<i>H. parasuis</i> PCR aus Serosensammeltupfer	31	21,7
<i>H. parasuis</i> Kultur aus BALF	38	26,6
<i>M. hyorhinis</i> PCR aus Serosensammeltupfer	31	21,7
PRRSV EU Stamm PCR aus Lungengewebe	15	10,5
PCV-2 in-situ Hybridisation aus Lunge/Lnn.	49	34,3

## 4.2 Auswertung nach Vorbehandlung

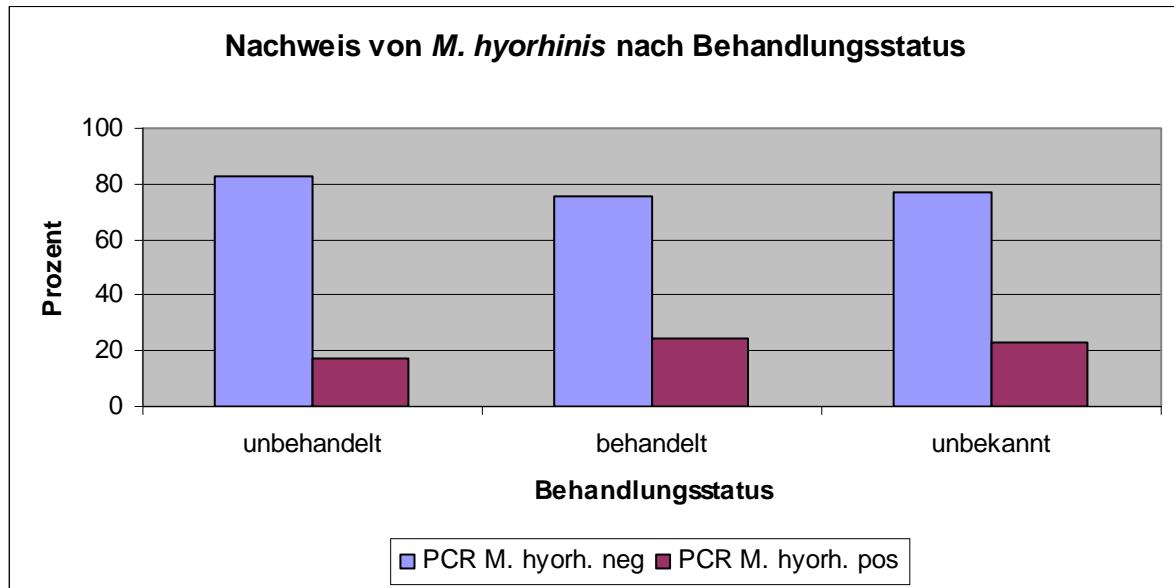
Von den insgesamt 143 Tieren waren 47 Tiere nicht, 57 mit bekannten Antibiotika vorbehandelt und bei 39 Tieren war die Vorbehandlung nicht bekannt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der PCR Untersuchung auf Genomfragmente der mittels Serosensammeltupfer gewonnenen Proben zeigte sich, dass von den unbehandelten Tieren 11 (23,4 %), von den behandelten Tieren 9 (15,79 %) und von den Tieren mit unbekanntem Behandlungsstatus 11 (28,21 %) *H. parasuis* positiv waren. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit behandelten und der mit unbehandelten Tieren war nicht signifikant ( $p=0,454$ ).



**Abbildung 1: Prozentuale Auswertung der PCR Untersuchung auf *H. parasuis* Genomfragmente nach Behandlungsstatus**

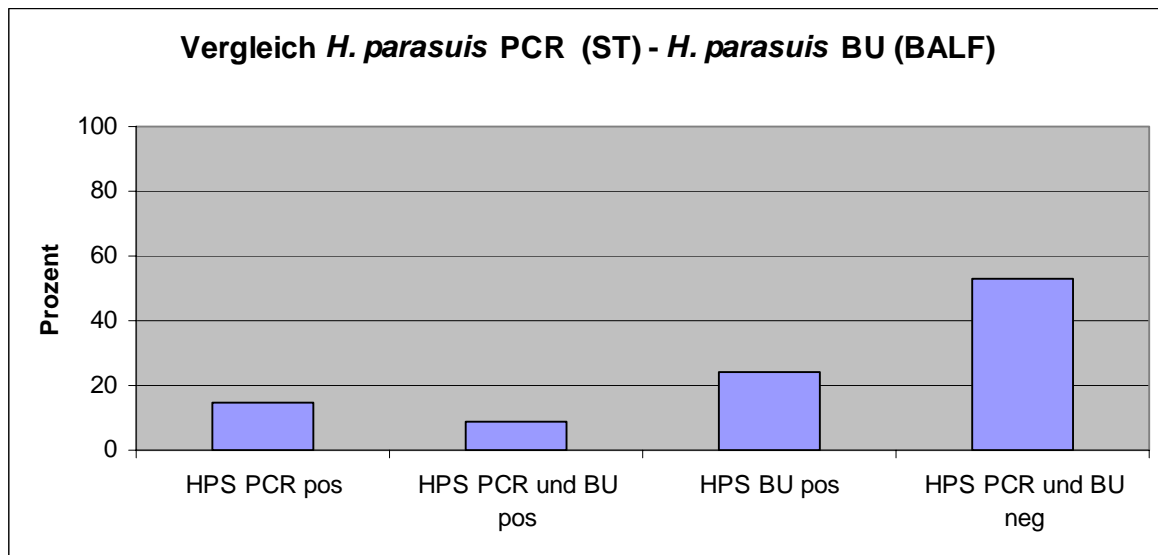
Auch die Ergebnisse für *M. hyorhinis* wiesen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,470$ ) zwischen behandelten (14 = 24,6 %) und unbehandelten (8 = 17,0 %) Tieren auf. Hier waren 9 Tiere (23,1 %) mit unbekanntem Behandlungsstatus *M. hyorhinis* positiv.



**Abbildung 2: Prozentuale Auswertung der PCR Untersuchung auf *M. hyorhinis* Genomfragmente nach Behandlungsstatus**

### 4.3 Vergleich der Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung und des PCR Tests auf Genomfragmente für *H. parasuis*

Für den Vergleich der PCR Ergebnisse aus den Sammelutferproben (ST) mit dem kulturellen Erregernachweis aus der BALF von *H. parasuis* konnten 117 Proben verwendet werden. Davon waren die Proben von 62 Tieren (53,0 %) sowohl in der PCR wie auch in der bakteriologischen Untersuchung negativ. Bei 28 Tieren (24,0 %) waren die PCR Ergebnisse negativ, die Anzüchtung jedoch positiv. 17 Proben (14,5 %) waren in der PCR positiv, die Anzüchtung verlief negativ. Für 10 Tiere (8,5 %) wiesen beide Verfahren positive Ergebnisse auf. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,794$ ).



**Abbildung 3: Vergleich zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung**

**Tabelle 8: Statistische Auswertung des Vergleichs zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Ergebnis der bakteriologischer Untersuchung**

	BU <i>HPS</i> negativ	BU <i>HPS</i> positiv	
PCR <i>HPS</i> negativ	62	28	n=90
PCR <i>HPS</i> positiv	17	10	n=27
	n=79	n=38	n=117

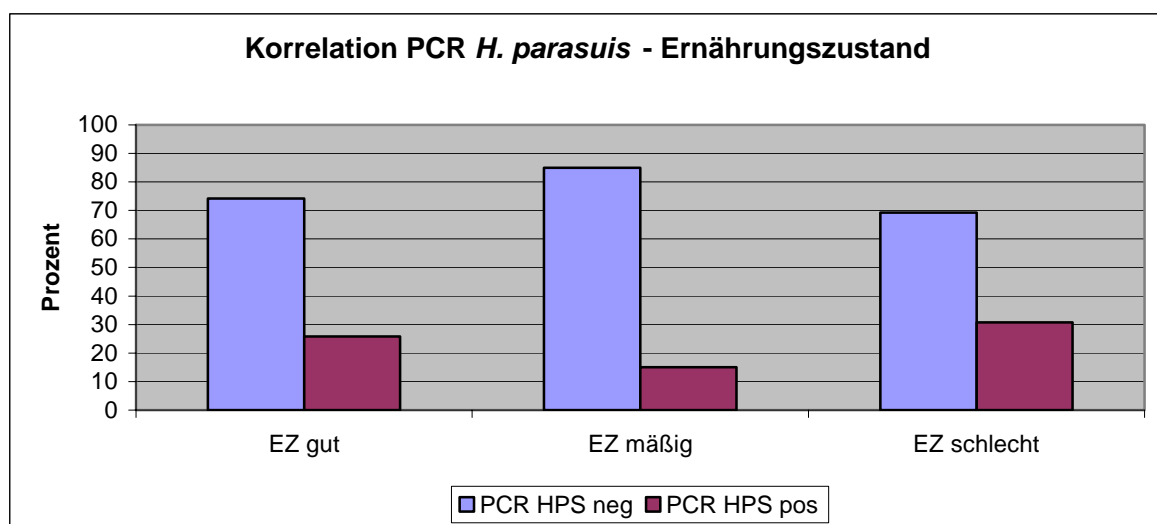
p=0,794

#### 4.4 Assoziationen und Korrelationen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* mit klinischen und pathologischen Befunden

##### 4.4.1 Assoziationen und Korrelationen zwischen dem Nachweis von *Haemophilus parasuis* Genomfragmenten und klinischen Befunden

###### 4.4.1.1 Korrelation zwischen Ernährungszustand und dem Nachweis von *H. parasuis*

Die Überprüfung auf das Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* in der PCR aus Sammelutepferproben und verschiedenen Ernährungszuständen ergab, dass *H. parasuis* bei schlecht genährten Tieren häufiger (30,8 %) als bei mäßig (15,1 %) oder gut genährten Tieren (25,8 %) zu finden war.



**Abbildung 4: Zusammenhang zwischen der Nachweisbarkeit von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und verschiedenen Ernährungszuständen**

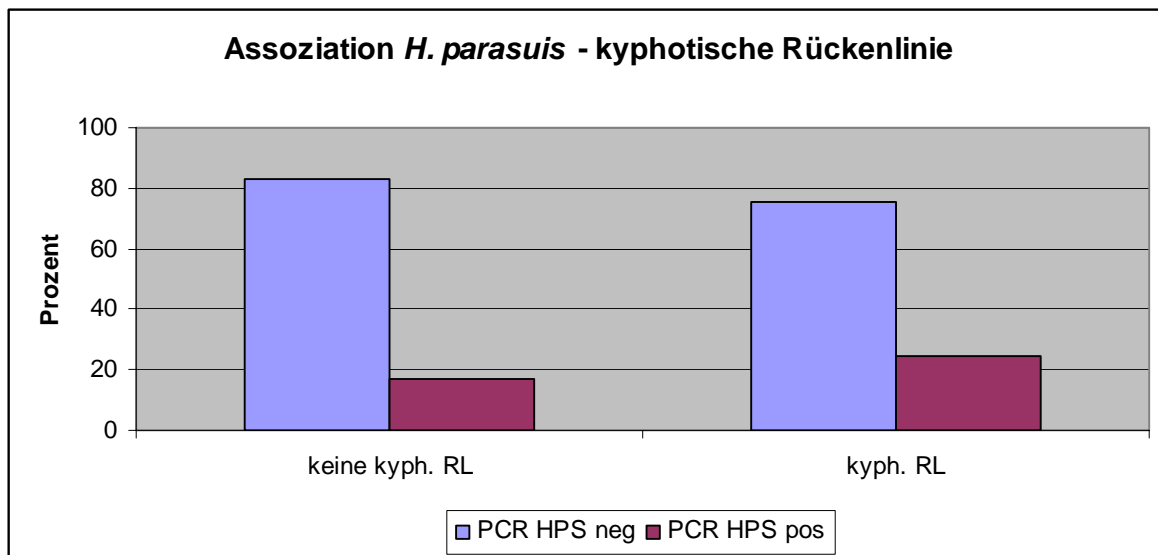
**Tabelle 9: Statistische Auswertung der Korrelation von *H. parasuis* Genomfragmenten und Ernährungszustand**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>EZ gut</b>	23	8	n=31
<b>EZ mäßig</b>	62	11	n=73
<b>EZ schlecht</b>	27	12	n=39
	n=112	n=31	n=143

$p=0,481$ ;  $Rho=0,059$

#### 4.4.1.2 Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie

Zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* in der PCR aus dem Sammelutpfer und der Sichtbarkeit einer kyphotischen Rückenlinie bei der klinischen Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,310$ ). Von den 85 Tieren, die dieses Merkmal zeigten, waren 21 (24,7 %) *H. parasuis* positiv.



**Abbildung 5: Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie**

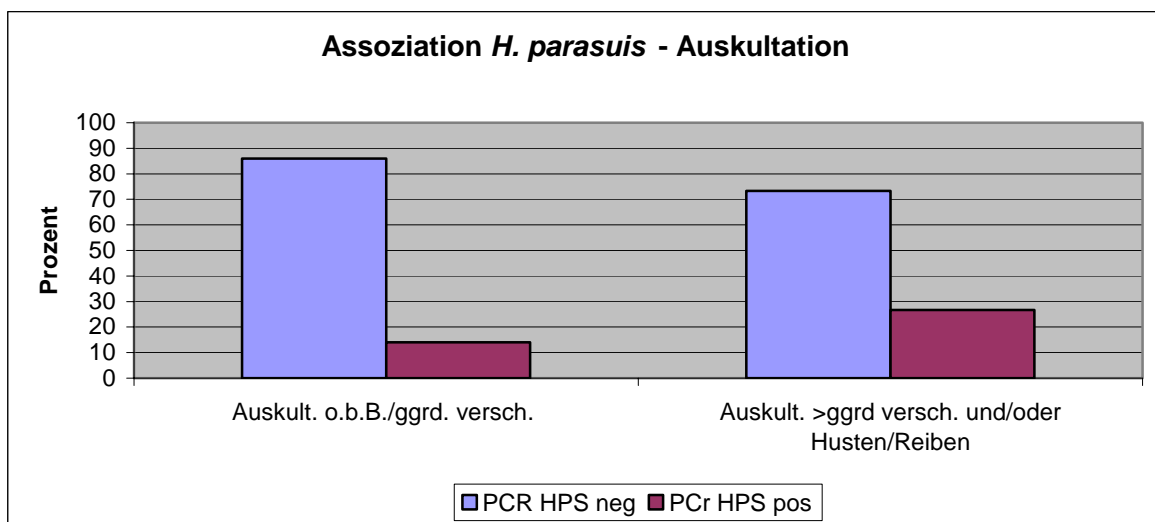
**Tabelle 10: Statistische Auswertung der Assoziation von *H. parasuis* Genomfragmenten mit dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
kyph. RL negativ	48	10	n=58
kyph. RL positiv	64	21	n=85
	n=112	n=31	n=143

p=0,310

#### 4.4.1.3 Assoziation des Nachweises von *H. parasuis* Genomfragmenten mit den Befunden der Auskultation

Von den 57 Tieren, die in der Auskultation kein oder ein geringgradig verschärftes Atemgeräusch zeigten, wurde bei 8 Tieren (14,0 %) *H. parasuis* mittels PCR aus den Sammel-  
tupferproben nachgewiesen, bei 49 (86,0 %) wurde *H. parasuis* nicht nachgewiesen. Tiere,  
bei denen eine mittel- oder hochgradig verschärfte Atmung und bzw. oder Reiben, Giemen  
und Husten festgestellt wurde (n=86), waren in 63 Fällen (73,3 %) *H. parasuis* negativ und  
in 23 (26,7 %) positiv.



**Abbildung 6: Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation inkl. Husten**

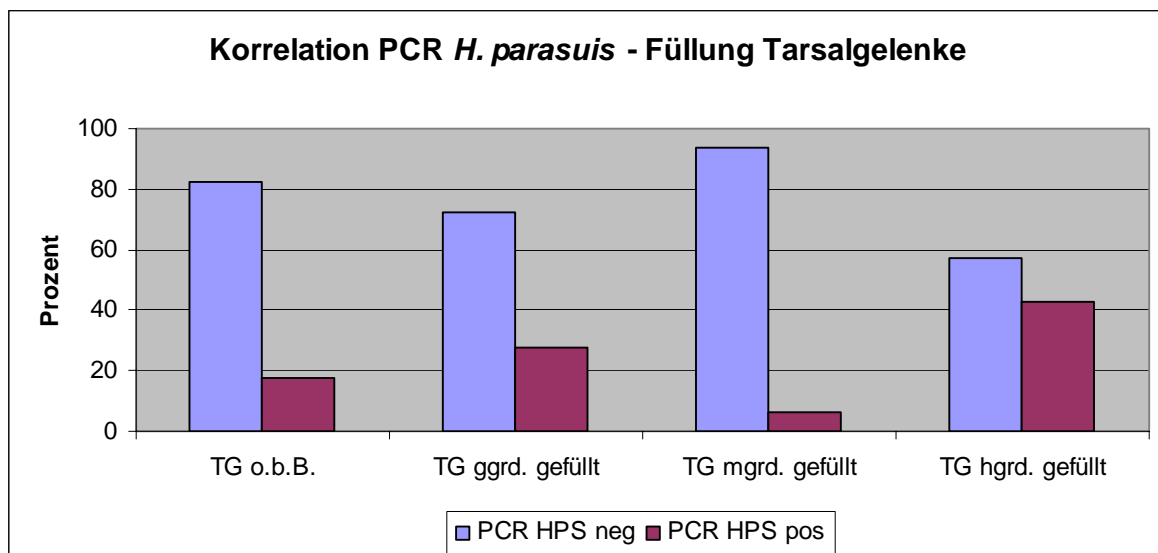
**Tabelle 11: Statistische Auswertung der Assoziationen zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
Auskultation o.b.B./ggrd. verschärft	49	8	n=57
Auskultation > ggrd. versch. und/oder Husten/Reiben/Giemen	63	23	n=86
	n=112	n=31	n=143

p=0,047

#### 4.4.1.4 Korrelation des Nachweises von *H. parasuis* Genomfragmenten mit dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer vermehrten Füllung in den Tarsalgelenken und dem Nachweis von *H. parasuis* in der PCR aus dem Sammeltupfer ergab, dass der Erreger bei Tieren, die keine Veränderungen zeigten (n=46), in 8 Fällen (17,4 %) nachgewiesen werden konnte. Proben von Tieren mit geringgradiger Füllung (n=43), waren in 12 (27,9 %), mit mittelgradiger Füllung (n=33) in 2 (6,1 %) und mit hochgradiger Füllung (n=21) in 9 Fällen (42,9 %) positiv.



**Abbildung 7: Korrelation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung**



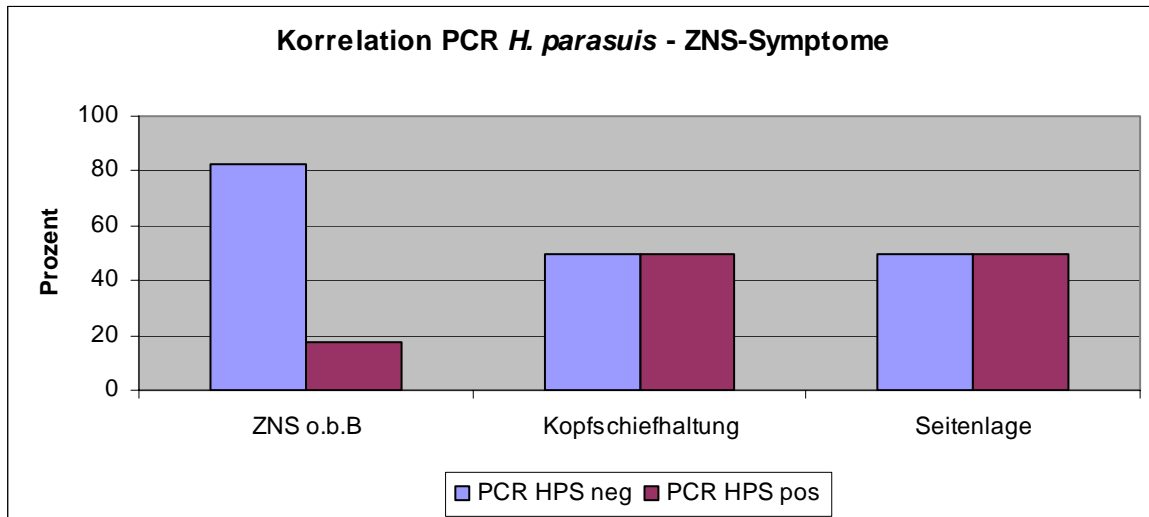
**Tabelle 12: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>TG o.b.B.</b>	38	8	n=46
<b>TG ggrd. gefüllt</b>	31	12	n=43
<b>TG mgrd. gefüllt</b>	31	2	n=33
<b>TG hgrd. gefüllt</b>	12	9	n=21
	n=112	n=31	n=143

$p=0,358$ ;  $Rho=0,077$

#### 4.4.1.5 Korrelation des Nachweises von *H. parasuis* Genomfragmenten mit dem Auftreten von ZNS-Symptomen

Von den Tieren, die bei der klinischen Untersuchung keine Symptome aufwiesen, die auf eine Veränderung im ZNS hindeuten können (n=125), waren 22 (17,6 %) in der PCR aus Serosensammeltupfern *H. parasuis* positiv. Tiere, die Kopfschiefhaltung zeigten (n=12) oder in Seitenlage eingeliefert wurden (n=6), waren in jeweils 50 % der Fälle positiv.



**Abbildung 8: Korrelation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen**

**Tabelle 13: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>ZNS o.b.B.</b>	103	22	n=125
<b>Kopfschiefhaltung</b>	6	6	n=12
<b>Seitenlage</b>	3	3	n=6
	n=112	n=31	n=143

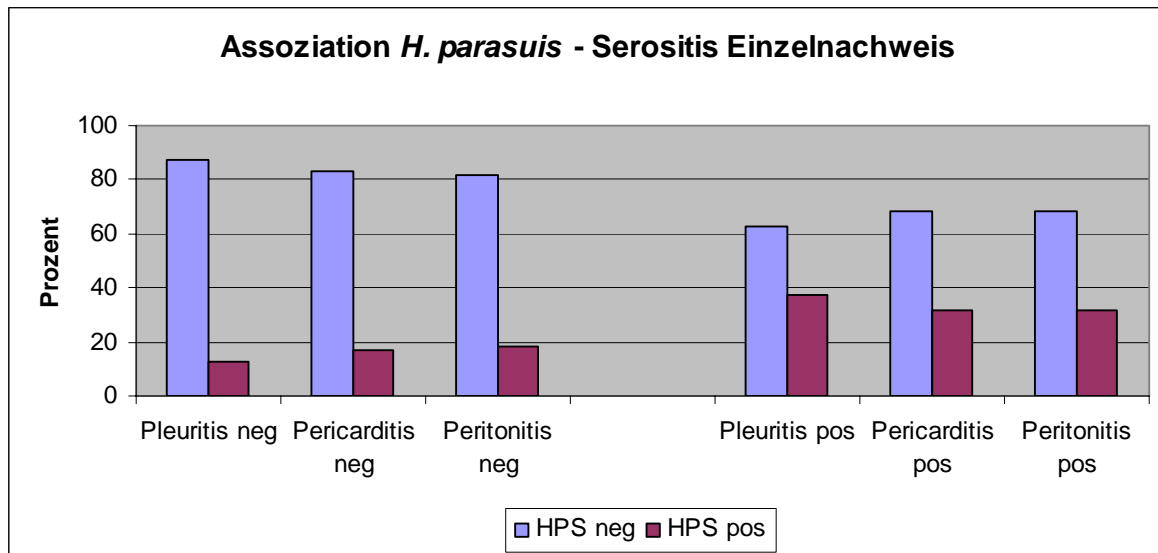
$p=0,002$ ;  $Rho=0,260$

#### 4.4.2 Assoziationen von *Haemophilus parasuis* Genomfragmenten mit Befunden der pathologischen Untersuchung

##### 4.4.2.1 Assoziation des Nachweises von *H. parasuis* Genomfragmenten mit den Einzelbefunden einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis

Das Vorliegen einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis und der gleichzeitige Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammeltupfer konnte bei 20

(37,0 %), bei 15 (31,9 %) bzw. bei 11 (31,4 %) festgestellt werden. Tiere, die keine Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis aufwiesen, waren in 11 (12,4 %), 16 (16,7 %) und 20 (18,5 %) Fällen *H. parasuis* positiv. Diese Ergebnisse für die Assoziation mit *H. parasuis* waren für Pleuritis ( $p=0,001$ ) signifikant, für Pericarditis ( $p=0,051$ ) und Peritonitis nicht ( $p=0,115$ ).



**Abbildung 9: Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis**

**Tabelle 14: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>Pleuritis negativ</b>	78	11	n=89
<b>Pleuritis positiv</b>	34	20	n=54
	n=112	n=31	n=143

$p=0,001$

**Tabelle 15: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pericarditis**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>Pericarditis negativ</b>	80	16	n=96
<b>Pericarditis positiv</b>	32	15	n=47
	n=112	n=31	n=143

p=0,051

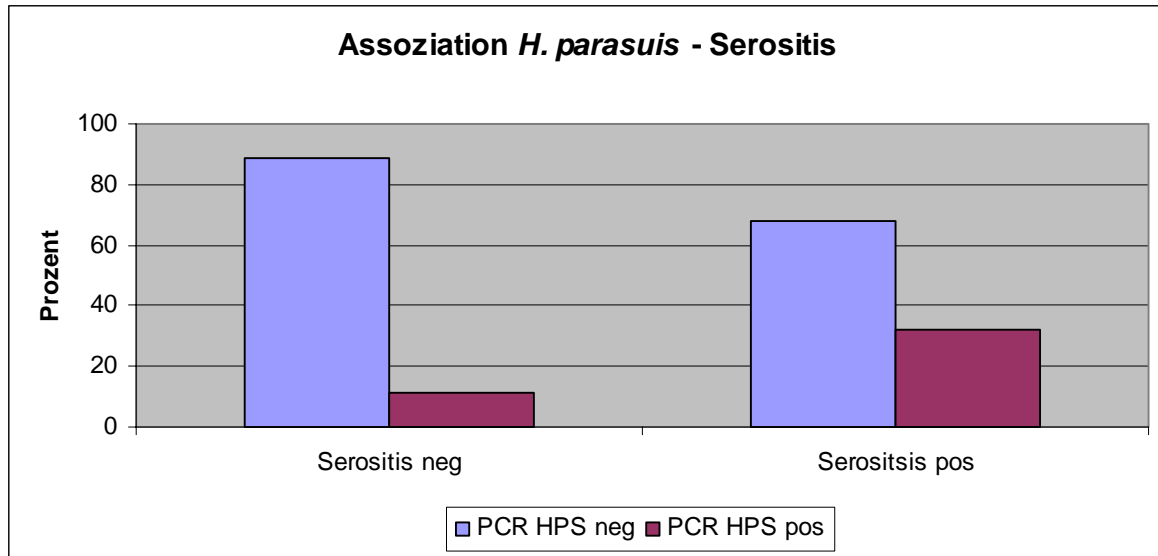
**Tabelle 16: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem pathologischen Befund einer Peritonitis**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>keine Peritonitis</b>	88	20	n=108
<b>Peritonitis</b>	24	11	n=35
	n=112	n=31	n=143

p= 0,155

#### 4.4.2.2 Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer Serositis

Bei dieser Auswertung wurde qualitativ beurteilt, bei wievielen Tieren eine Serositis, unabhängig welcher Art, vorlag und ob dabei ein Zusammenhang mit dem Nachweis von *H. parasuis* aus dem Sammeltpuffer mittels PCR festgestellt werden konnte. Bei 72 Tieren war eine Serositis sichtbar, 23 Tiere (31,9 %) wiesen eine Serositis auf und die Ergebnisse der PCR waren positiv. Von den 71 Tieren, die keine Serositis hatten, waren 8 (11,3 %) in der PCR positiv. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Serositis und dem Nachweis von *H. parasuis* in der PCR war signifikant (p=0,004).



**Abbildung 10: Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis**

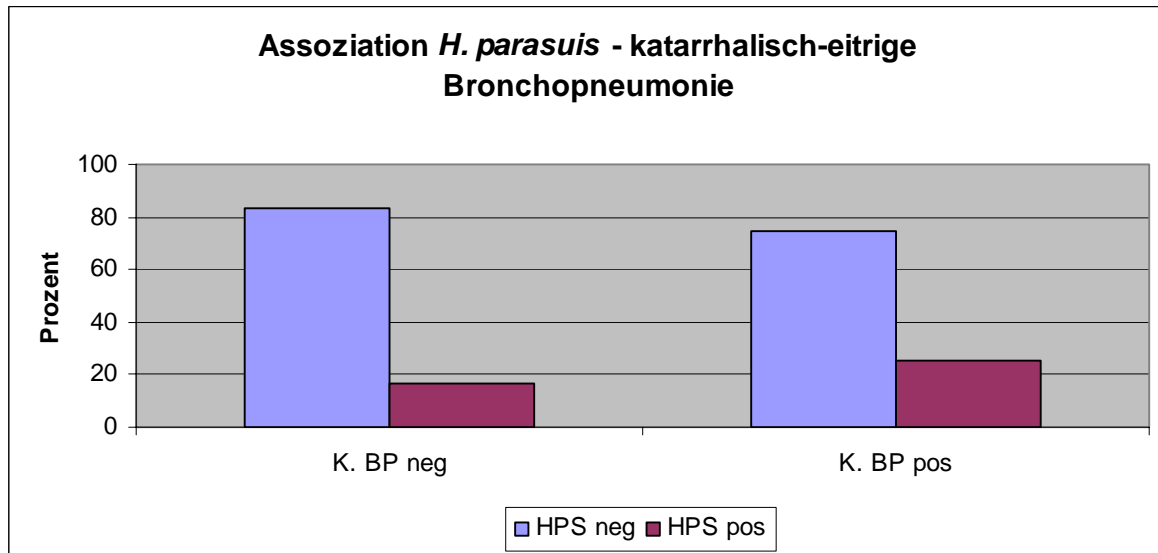
**Tabelle 17: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis**

	PCR <i>HPS</i> negativ	PCR <i>HPS</i> positiv	
<b>Serositis negativ</b>	63	8	n=71
<b>Serositis positiv</b>	49	23	n=72
	n=112	n=31	n=143

$p = 0,004$

#### 4.4.2.3 Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie

In der pathohistologischen Untersuchung fiel bei 78 Tieren eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie auf. Bei 20 dieser Tiere (25,6 %) wurde *H. parasuis* mittels PCR aus der Sammeltupferprobe nachgewiesen. Die Tiere, die keine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie aufwiesen (n=65), waren in 11 Fällen (16,9 %) *H. parasuis* positiv. Die Assoziation zwischen den beiden Parametern war nicht signifikant ( $p=0,228$ ).



**Abbildung 11: Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie**

**Tabelle 18: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie**

	<i>HPS</i> negativ	<i>HPS</i> positiv	
<b>Katarrh.-eitr. BP negativ</b>	54	11	n=65
<b>Katarrh.-eitr. BP positiv</b>	58	20	n=78
	n=112	n=31	n=143

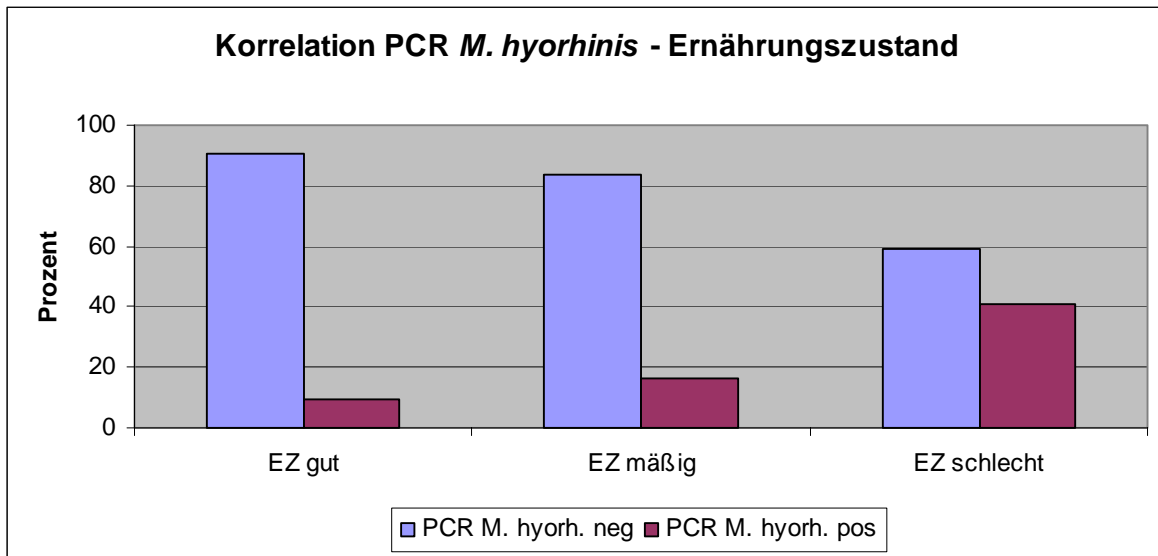
p=0,228

#### 4.4.3 Assoziationen und Korrelationen von *M. hyorhinis* mit Befunden der klinischen Untersuchung

##### 4.4.3.1 Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Ernährungszustand

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus Sammelutferproben und verschiedenen Ernährungszuständen

ergab, dass der Erreger bei schlecht genährten Tieren (n=39) am häufigsten (41,0 %) zu finden war. Bei gut genährten (n=31) war er in 9,7 % und bei mäßig genährten (n=73) in 16,4 % der Fälle nachweisbar.



**Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Ernährungszustand**

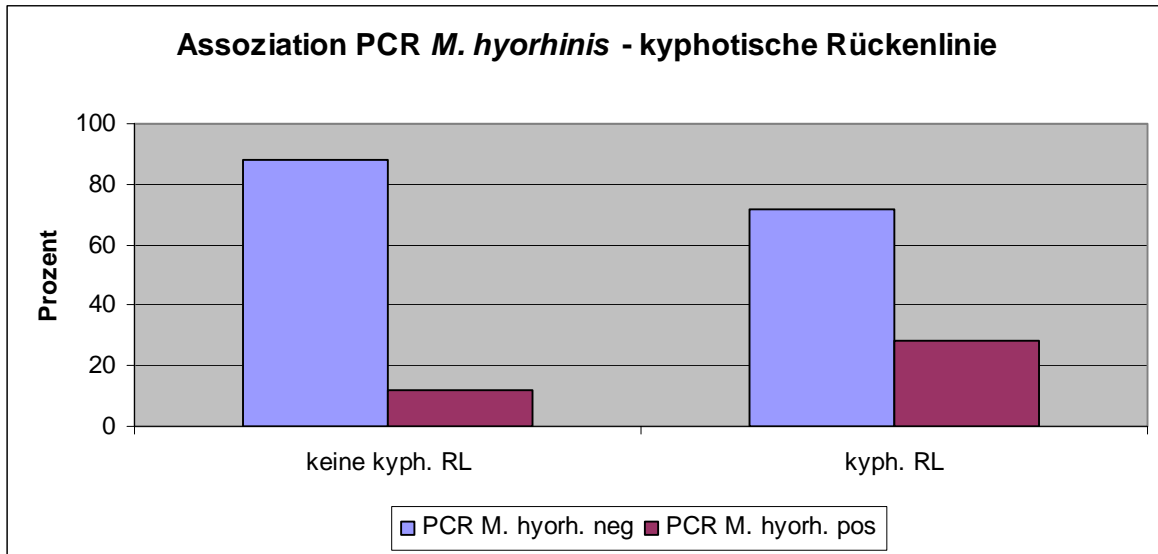
**Tabelle 19: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Ernährungszustand**

	PCR <i>M. hyorh. negativ</i>	PCR <i>M. hyorh. positiv</i>	
<b>EZ gut</b>	28	3	n=31
<b>EZ mäßig</b>	61	12	n=73
<b>EZ schlecht</b>	23	16	n=39
	n=112	n=31	n=143

p=0,001; Rho=0,277

#### 4.4.3.2 Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie

Zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammelutpfer und dem Vorfinden einer kyphotischen Rückenlinie bei der klinischen Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,024$ ). Von den 85 Tieren, die dieses Merkmal zeigten, waren 24 (28,2 %) *M. hyorhinis* positiv.



**Abbildung 13: Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie**

**Tabelle 20: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie**

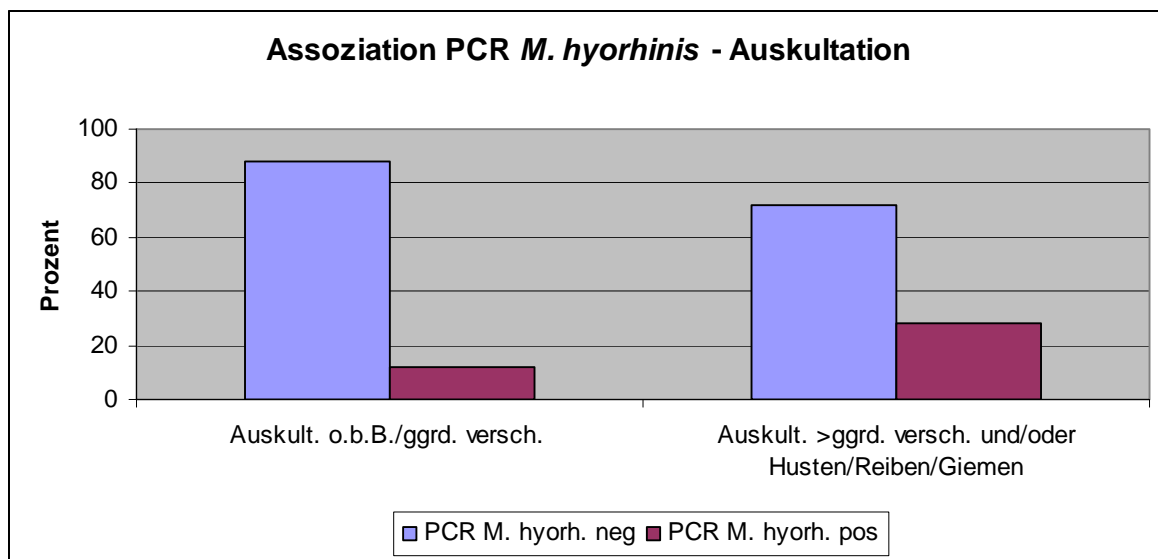
	PCR <i>M. hyorh. negativ</i>	PCR <i>M. hyorh. positiv</i>	
kyph. RL negativ	51	7	n=58
kyph. RL positiv	61	24	n=85
	n=112	n=31	n=143

$p=0,024$



#### 4.4.3.3 Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und den Befunden der Auskultation

Von den 57 Tieren, die in der Auskultation kein oder ein geringgradig verschärftes Atemgeräusch zeigten, wurden bei 7 Tieren (12,3 %) *M. hyorhinis* Genomfragmente mittels PCR aus den Sammeltupferproben nachgewiesen, bei 50 (87,7 %) dagegen nicht. Tiere, bei denen eine mittel- oder hochgradig verschärfte Atmung und/oder Reiben, Giemen und Husten festgestellt wurde (n=86), waren in 62 Fällen (72,1 %) *M. hyorhinis* negativ und in 24 (27,9 %) positiv.



**Abbildung 14:** Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation

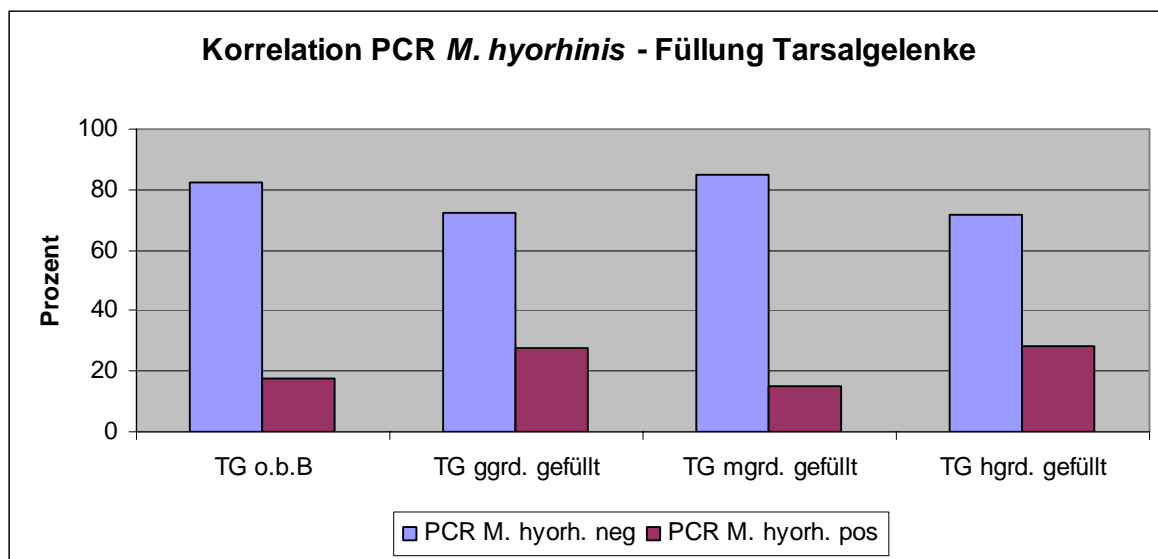
**Tabelle 21:** Statistische Auswertung der Assoziation zwischen *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation

	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hy-</i> <i>orh.</i> positiv	
<b>Auskultation o.b.B./ggrd. versch.</b>	50	7	n=57
<b>Auskultation &gt; ggrd. versch. und/oder Husten/Reiben/Giemen</b>	62	24	n=86
	n=112	n=31	n=143

$$p=0,037$$

#### 4.4.3.4 Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer vermehrten Füllung in den Tarsalgelenken und dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammeltupfer ergab, dass der Erreger bei Tieren, die keine Veränderungen zeigten (n=46), in 8 Fällen (17,4 %) nachgewiesen werden konnte. Proben von Tieren mit geringgradiger Füllung (n=43) waren in 12 (27,9 %), mit mittelgradiger Füllung (n=33) in 5 (15,2 %) und mit hochgradiger Füllung (n=21) in 6 Fällen (28,6 %) positiv.



**Abbildung 15: Korrelation des Nachweises von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR mit dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung**

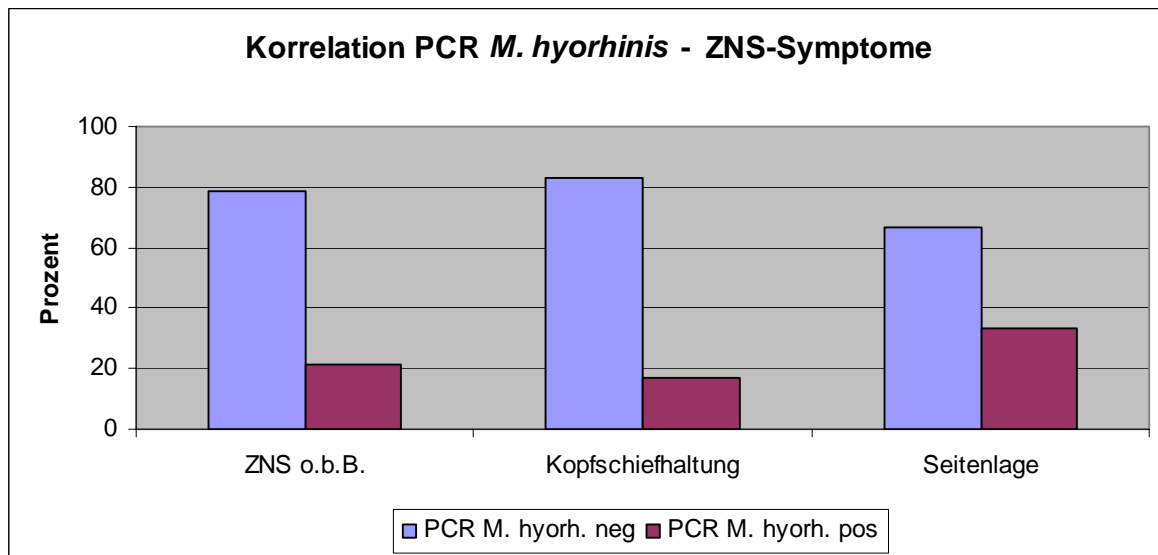
**Tabelle 22: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung**

	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>TG o.b.B.</b>	38	8	n=46
<b>TG ggrd. gefüllt</b>	31	12	n=43
<b>TG mgrd. gefüllt</b>	28	5	n=33
<b>TG hgrd. gefüllt</b>	15	6	n=21
	n=112	n=31	n=143

p=0,612; Rho=0,043

#### 4.4.3.5 Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Auftreten von ZNS-Symptomen

Von den Tieren, die bei der klinischen Untersuchung keine Symptome aufwiesen, die auf Veränderungen im ZNS hindeuten können (n=125), waren 27 (21,6 %) in der PCR aus Serosensammeltupfern *M. hyorhinis* positiv. Tiere, die Kopfschiefhaltung zeigten (n=12) oder in Seitenlage eingeliefert wurden (n=6), waren jeweils in 2 Fällen *M. hyorhinis* positiv. Dies entspricht einem Anteil von 16,7 bzw. 33,3 %.



**Abbildung 16: Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen**

**Tabelle 23: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen**

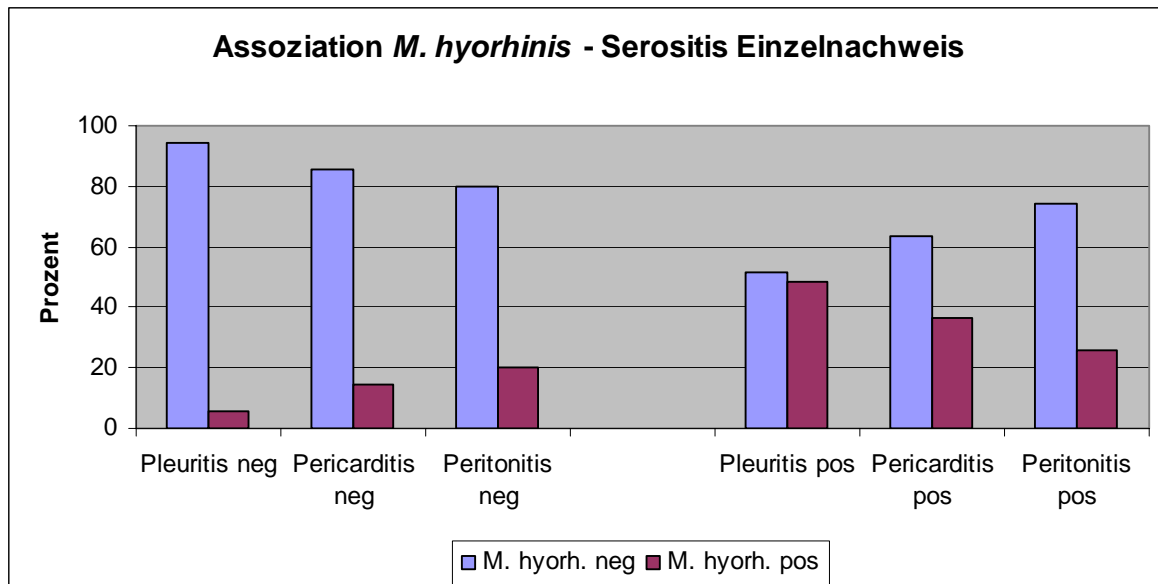
	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>ZNS o.b.B.</b>	98	27	n=125
<b>Kopfschiefhaltung</b>	10	2	n=12
<b>Seitenlage</b>	4	2	n=6
	n=112	n=31	n=143

$p=0,912$ ;  $Rho=0,009$

#### 4.4.4 Assoziationen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten mit Befunden der pathologischen Untersuchung

##### 4.4.4.1 Assoziation des Nachweises von *M. hyorhinis* Genomfragmenten mit den Befunden einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis

Die gleichzeitige Vorliegen einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis mit dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammelutpfer konnte bei 26 (48,2 %), bei 17 (36,2 %) bzw. bei 9 (25,7 %) festgestellt werden. Tiere, die keine Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis aufwiesen, waren in 5 (5,6 %), 14 (14,6 %) und 22 (20,4 %) Fällen *M. hyorhinis* positiv. Die Ergebnisse für die Assoziation mit *M. hyorhinis* waren für Pleuritis ( $p < 0,001$ ) und Pericarditis ( $p = 0,005$ ) signifikant, für Peritonitis nicht ( $p = 0,489$ ).



**Abbildung 17: Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis**

**Tabelle 24: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis**

	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>Pleuritis negativ</b>	84	5	n=89
<b>Pleuritis positiv</b>	28	26	n=54
	n=112	n=31	n=143

p<0,001

**Tabelle 25: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Pericarditis**

	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>Pericarditis negativ</b>	82	14	n=96
<b>Pericarditis positiv</b>	30	17	n=47
	n=112	n=31	n=143

p=0,005

**Tabelle 26: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Peritonitis**

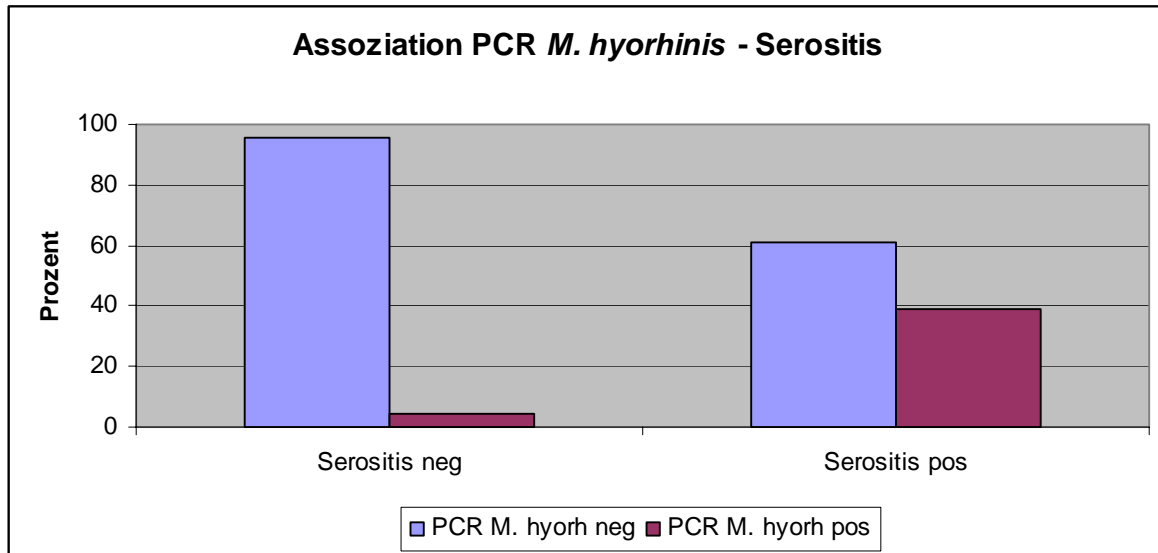
	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>Peritonitis negativ</b>	86	22	n=108
<b>Peritonitis positiv</b>	26	9	n=35
	n=112	n=31	n=143

p=0,489

#### 4.4.4.2 Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer Serositis

Bei dieser Auswertung wurde qualitativ beurteilt, bei wievielen Tieren eine Serositis, unabhängig welcher Art, vorlag und ob dabei ein Zusammenhang mit dem Nachweis von

*M. hyorhinis* Genomfragmenten aus dem Sammelupfer mittels PCR festgestellt werden konnte. 72 Tiere hatten eine Serositis, bei 23 dieser Tiere (31,9 %) waren außerdem die Ergebnisse der PCR positiv. Von den 71 Tieren, die keine Serositis hatten, waren 8 (11,3 %) in der PCR positiv. Die Ergebnisse waren signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 18:** Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis

**Tabelle 27:** Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis

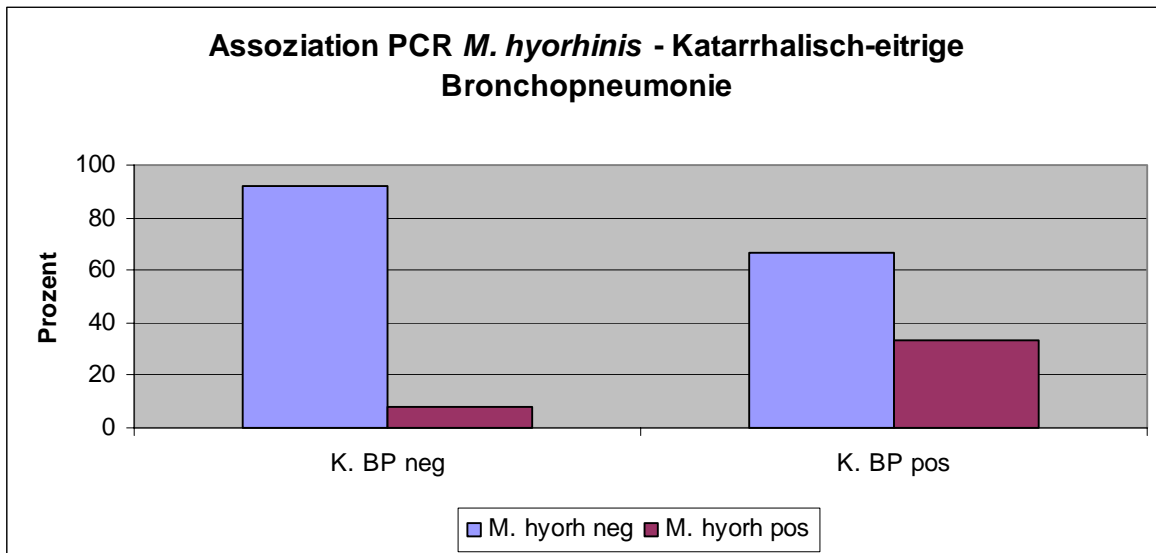
	<i>M. hyorh.</i> negativ	<i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>Serositis negativ</b>	68	3	n=71
<b>Serositis positiv</b>	44	28	n=72
	n=112	n=31	n=143

$p < 0,001$

#### 4.4.4.3 Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie

In der histopathologischen Untersuchung fiel bei 78 Tieren eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie auf. Bei 26 dieser Tiere (33,3 %) wurde *M. hyorhinis* mittels PCR aus der

Sammeltupferprobe nachgewiesen. Die Tiere, die keine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie aufwiesen (n=65), waren in 5 Fällen (7,7 %) *M. hyorhinis* positiv. Die Assoziation zwischen den beiden Parametern war signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 19: Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie**

**Tabelle 28: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie**

	<i>M. hyorh.</i> negativ	<i>M. hyorh.</i> positiv	
<b>Katarrh.-eitr. BP negativ</b>	60	5	n=65
<b>Katarrh.-eitr. BP positiv</b>	52	26	n=78
	n=112	n=31	n=143

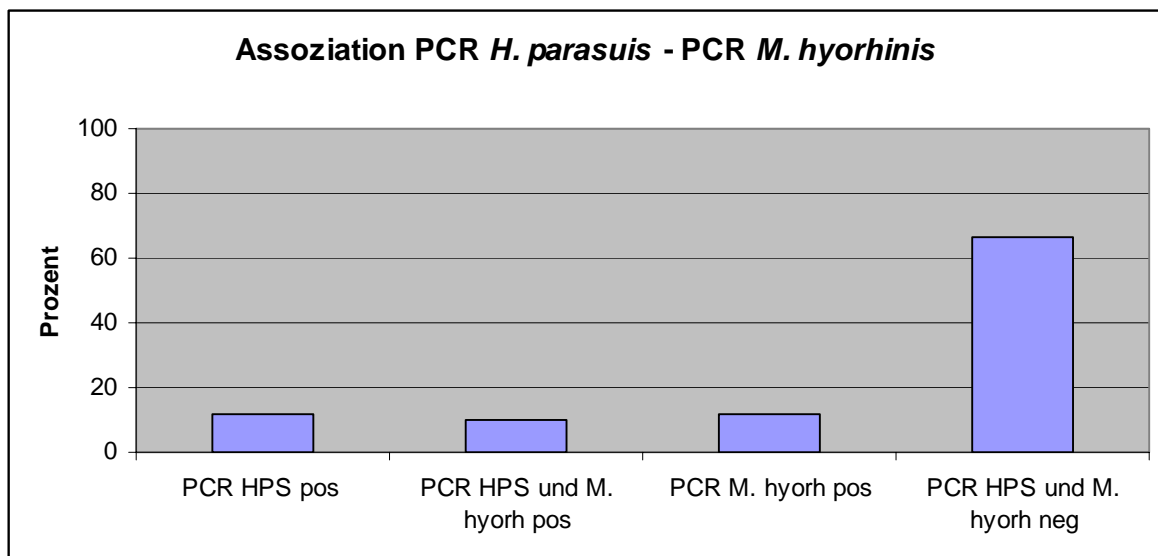
$p < 0,001$



## 4.5 Erregerassoziationen

### 4.5.1 Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus der Sammeltupferprobe

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* mittels PCR aus dem Sammeltupfer konnten in 14 Fällen (45,6 %, n=31) beide Erreger nachgewiesen werden. Ein negatives Ergebnis für beide Keime wurde bei 95 Proben gefunden (84,8 %, n=112). Nur einer der beiden Erreger wurde in jeweils 17 Fällen isoliert. Zwischen dem Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* bestand eine signifikante Assoziation ( $p=0,001$ ).



**Abbildung 20:** Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammeltupfer

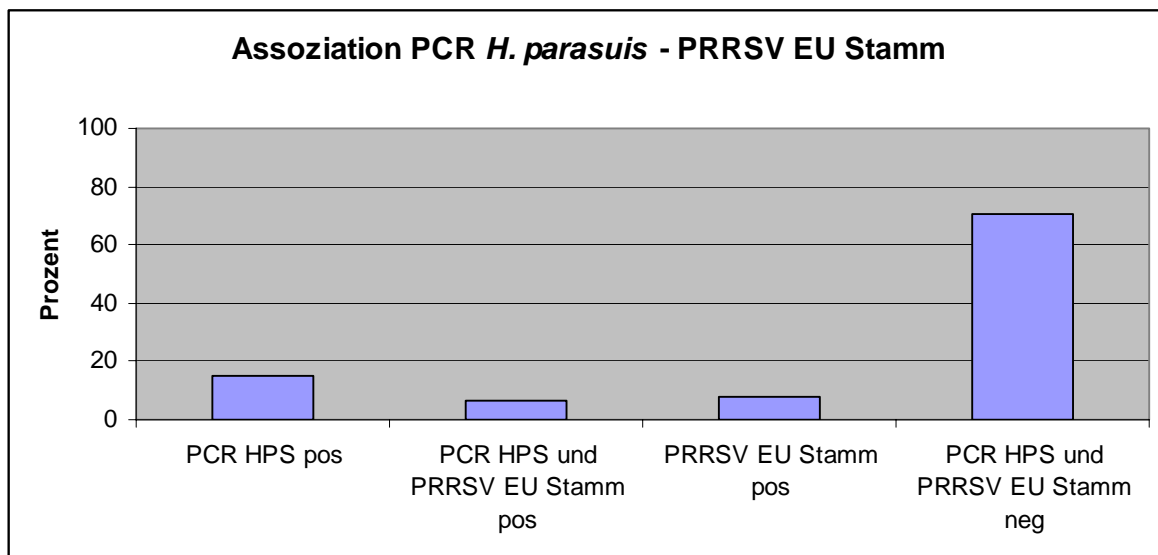
**Tabelle 29: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammeltupfer**

	PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	
PCR <i>HPS</i> negativ	95	17	n=112
PCR <i>HPS</i> positiv	17	14	n=31
	n=112	n=31	n=143

p=0,001

#### 4.5.2 Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm

Die Untersuchung der Assoziation zwischen diesen beiden Erregern fand anhand der Ergebnisse aus der PCR statt. Aus den Proben von 7 Tieren konnten beide Erreger isoliert werden (31,8 %; n=22). Bei 72 Tieren (90 %; n=80) war der Nachweis für beide negativ. 15 Proben (14,7 %) waren nur *H. parasuis* positiv, 8 Proben (7,8 %) nur PRRSV positiv. Die Assoziation zwischen den beiden Erregern war signifikant (p=0,018).



**Abbildung 21: Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* Genomfragmenten und PRRSV in der PCR**

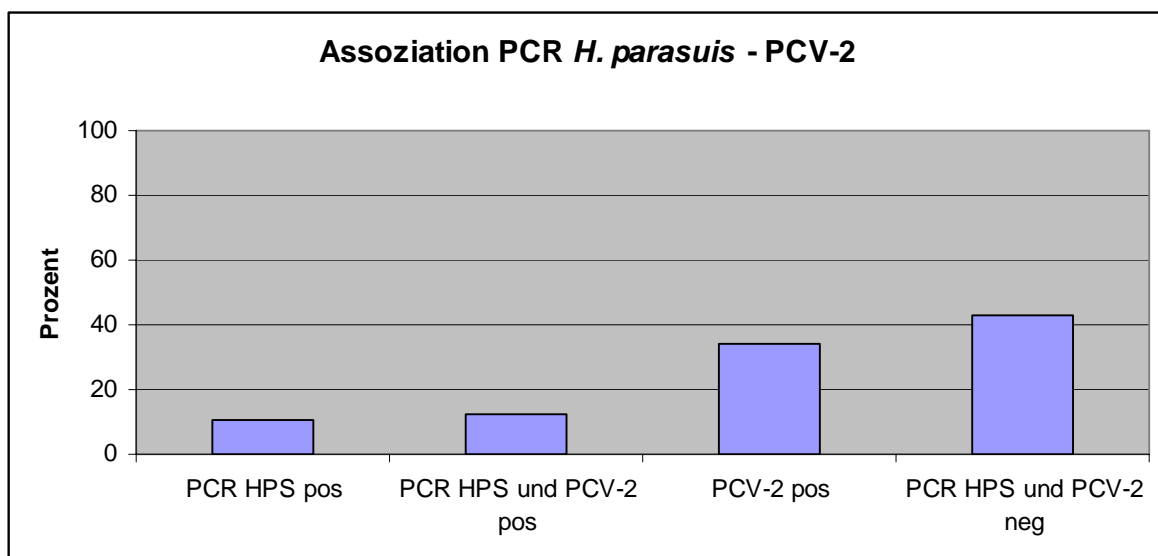
**Tabelle 30: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm in der PCR**

	PCR PRRSV negativ	PCR PRRSV positiv	
PCR <i>HPS</i> negativ	72	8	n=80
PCR <i>HPS</i> positiv	15	7	n=22
	n=87	n=15	n=102

p=0,018

#### 4.5.3 Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* Genomfragmenten und PCV-2

Für die Auswertung dieser Fragestellung wurden die Ergebnisse der Untersuchung mittels PCR auf *H. parasuis* und die der in-situ Hybridisation von PCV-2 herangezogen. Dabei wurden aus den Proben von 13 Tieren (12,4 %) beide Erreger isoliert, aus 45 Proben (42,8 %) keiner der beiden. In 11 Fällen (10,5 %) wurde nur *H. parasuis* nachgewiesen, in 36 (34,3 %) nur PCV-2. Es lag keine signifikante Assoziation zwischen den beiden Erregern vor (p=0,487).



**Abbildung 22: Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* Genomfragmenten und PCV-2**

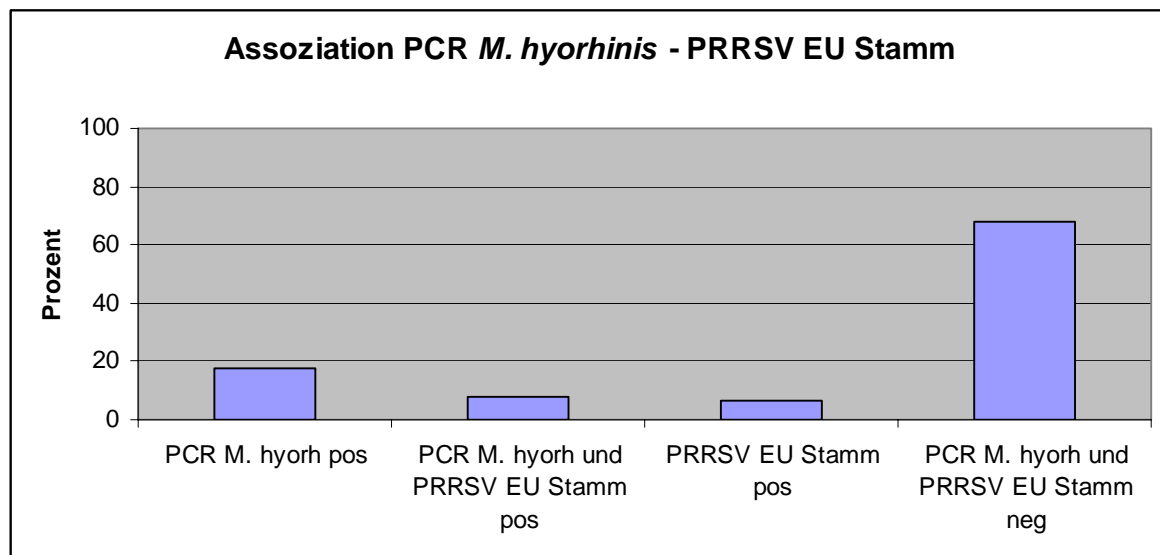
**Tabelle 31: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* Genomfragmenten und PCV-2**

	PCV-2 negativ	PCV-2 positiv	
PCR <i>HPS</i> negativ	45	36	n=81
PCR <i>HPS</i> positiv	11	13	n=24
	n=56	n=49	n=105

p=0,487

#### 4.5.4 Assoziation zwischen den Nachweisen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PRRSV

Zur Prüfung auf das Vorliegen einer Assoziation zwischen *M. hyorhinis* und PRRSV wurden die über die PCR ermittelten Ergebnisse (n=102) herangezogen. Bei 8 Tieren (7,8 %) wurden beide Erreger gefunden, bei 69 (67,7 %) keiner von beiden. 7 Proben (6,9 %) waren nur PRRSV positiv, 18 (17,7 %) nur *M. hyorhinis* positiv. Es lag eine signifikante Assoziation zwischen den beiden Erregern vor (p=0,020).



**Abbildung 23: Assoziation zwischen den Nachweisen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm**

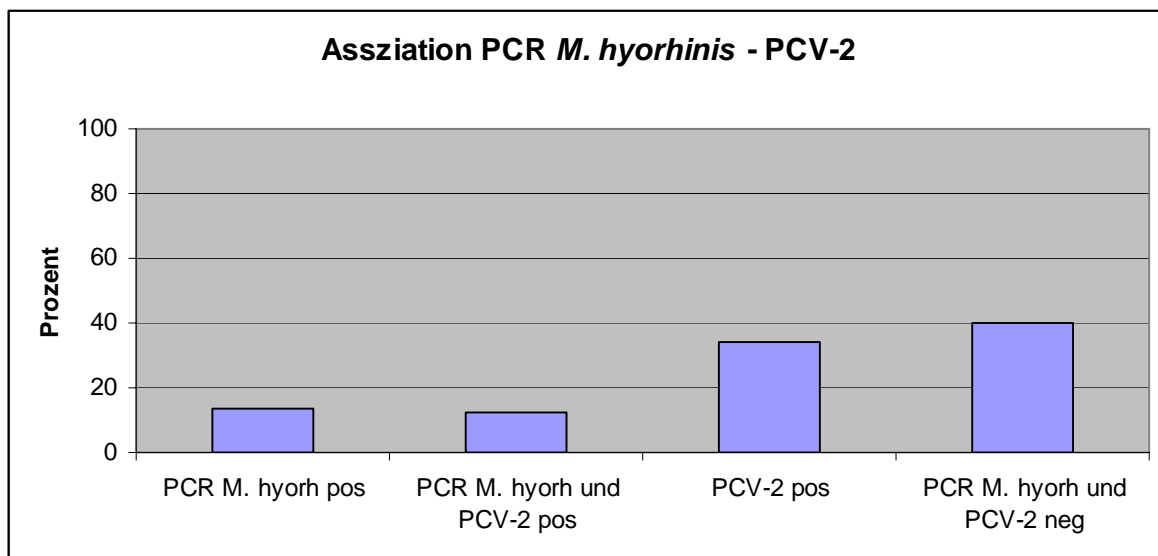
**Tabelle 32: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm**

	PCR PRRSV negativ	PCR PRRSV positiv	
PCR <i>M. hyorh.</i> negativ	69	7	n=76
PCR <i>M. hyorh.</i> positiv	18	8	n=26
	n=87	n=15	n=102

p=0,020

#### 4.5.5 Assoziation zwischen den Nachweisen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PCV-2

Die Assoziation zwischen *M. hyorhinis* und PCV-2 wurde für *M. hyorhinis* anhand der Untersuchungsergebnisse der PCR und anhand der Resultate der in-situ Hybridisation für PCV-2 ausgewertet. Bei negativen Ergebnissen für *M. hyorhinis* wurde in 42 Fällen (53,9 %; n=78) auch PCV-2 nicht nachgewiesen. Bei 13 Tieren, die *M. hyorhinis* positiv waren, wurde auch PCV-2 detektiert (48,1 %; n=27). In 14 Fällen (51,9 %) lag *M. hyorhinis* allein vor. Bei 36 Tieren wurde nur PCV-2 gefunden (46,2 %). Die Assoziation zwischen den beiden Erregern war nicht signifikant (p=1,000).



**Abbildung 24: Assoziation zwischen den Nachweisen von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PCV-2**

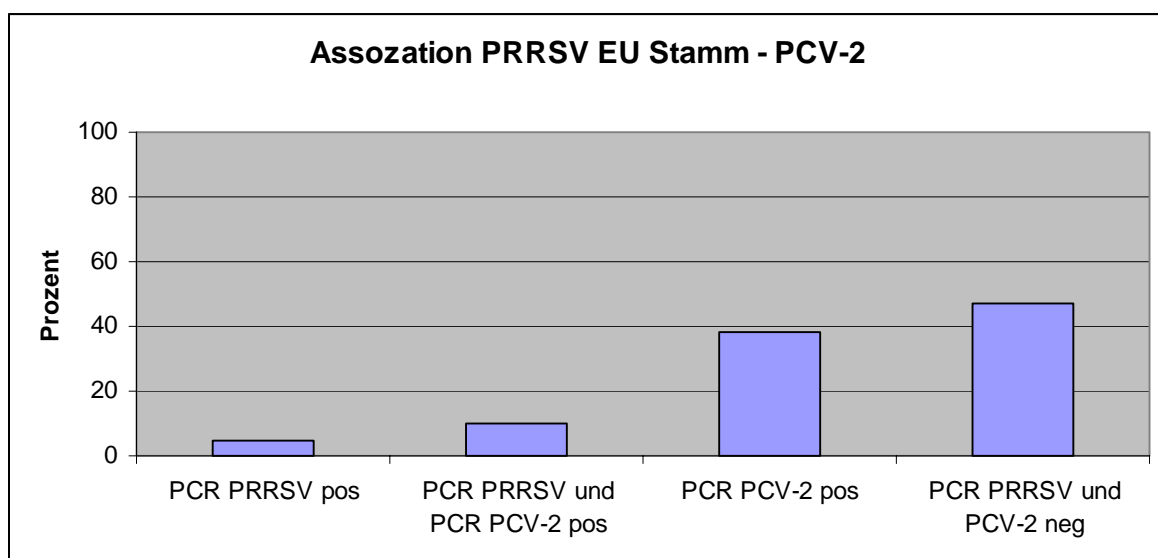
**Tabelle 33: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PCV-2**

	PCV-2 negativ	PCV-2 positiv	
<b>PCR <i>M. hyorh.</i> negativ</b>	42	36	n=78
<b>PCR <i>M. hyorh.</i> positiv</b>	14	13	n=27
	n=56	n=49	n=105

p=1,000

#### 4.5.6 Assoziation zwischen den Nachweisen von PRRSV und PCV-2

Die Auswertung der Assoziation zwischen PRRSV und PCV-2 wurde anhand der Untersuchungsergebnisse der PCR für den PRRSV Nachweis und der der in-situ Hybridisation für den PCV-2 Nachweis durchgeführt (n=100). Beide wurden bei 10 %, keiner der beiden bei 47 %, nur PRRSV bei 5 % und PCV-2 bei 38 % der Tiere gefunden. Die Assoziation zwischen den beiden Erregern war nicht signifikant. (0,162).



**Abbildung 25: Assoziation zwischen den Nachweisen von PRRSV EU Stamm und PCV-2**

**Tabelle 34: Statistische Auswertung der Ergebnisse der Assoziation zwischen PRRSV und PCV-2**

	PCV-2 negativ	PCV-2 positiv	
<b>PCR PRRSV negativ</b>	47	38	n=85
<b>PCR PRRSV positiv</b>	5	10	n=15
	n=52	n=48	n=100

$p=0,162$

## 4.6 Weitere Korrelationen

Um Zusammenhänge zwischen dem Gewicht der Tiere, Höhe des klinischen Scores und Erregernachweisen zu ermitteln, wurden die jeweiligen Korrelationen errechnet.

### 4.6.1 Korrelationen zwischen Gewicht der Tiere und Erregernachweisen

Von den vier Erregern waren zwei signifikant und positiv mit dem Gewicht der Tiere korreliert. Der EU Stamm des PRRSV ( $p=0,025$ ) und das PCV-2 ( $p<0,001$ ) konnten mit steigendem Gewicht der Tiere häufiger ermittelt werden. Für das PRRSV konnte hierfür ein schwacher ( $Rho=0,222$ ), für das PCV-2 ein mittlerer ( $Rho=0,513$ ) Zusammenhang abgeleitet werden.

**Tabelle 35: Korrelation zwischen Gewicht und Erregernachweisen**

Erreger	p	Spearman-Rho Faktor
<i>Haemophilus parasuis</i>	0,467	0,061
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,616	-0,042
Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus	<b>0,025</b>	<b>0,222</b>
Porcine Circovirus Type 2	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,513</b>

#### 4.6.2 Korrelationen zwischen klinischem Score und Erregernachweisen

Zwischen zwei Erregern und dem klinischen Score (s. 3.2.2 Tabelle 2) lag eine positive und signifikante Korrelation vor. *H. parasuis* ( $p=0,037$ ) und PCV-2 ( $p<0,001$ ) wurden umso häufiger nachgewiesen, je mehr Scorepunkte ein Tier bei der klinischen Untersuchung erhielt. Für beide Erreger wurde ein schwacher Zusammenhang ( $Rho<0,4$ ) ermittelt.

**Tabelle 36: Korrelation zwischen klinischem Score und Erregernachweisen**

Erreger	p	Spearman-Rho Faktor
<i>Haemophilus parasuis</i>	<b>0,037</b>	<b>0,175</b>
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,002	0,256
Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus	0,795	0,026
Porcine Circovirus Type 2	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,348</b>

#### 4.6.3 Korrelationen zwischen PCV-2 und anderen Erregern

PCV-2 war signifikant und positiv mit dem EU Stamm des PRRSV korreliert ( $p=0,045$ ). Das heißt, das Virus wurde mit steigender Häufigkeit des Auftretens von PRRSV EU Stamm ebenfalls häufiger nachgewiesen. Der Zusammenhang ist als schwach einzustufen ( $Rho=0,201$ ).

**Tabelle 37: Korrelation zwischen PCV-2 und anderen Erregern**

Erreger	p	Spearman-Rho Faktor
<i>Haemophilus parasuis</i>	0,376	0,087
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,880	0,015
Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus	<b>0,045</b>	<b>0,201</b>



## 5 Diskussion

Das Ziel der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen war die Auswertung der Ergebnisse der mittels Serosensammeltupfer gewonnenen und in der PCR auf Genomfragmente von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* untersuchten Proben. Mit der Berechnung von Assoziationen und Korrelationen zwischen der Nachweishäufigkeit dieser beiden Erreger in der PCR und klinischen und pathologischen Befunden sollten Vergleiche mit den Resultaten früherer Untersucher gezogen sowie Informationen über die diagnostischen Möglichkeiten der Probennahme mittels Serosensammeltupfer mit anschließender molekularbiologischer Untersuchung gewonnen werden. Zur Einordnung der Methode wurden die Resultate bezüglich *H. parasuis* mit den durch die bakteriologische Untersuchung von BALF ermittelten verglichen. Außerdem wurde das Bestehen von Assoziationen zwischen der Nachweishäufigkeit von Genomfragmenten von *H. parasuis* bzw. *M. hyorhinis* und dem Behandlungsstatus der Tiere im Bezug auf in der Literatur als gegen *H. parasuis* wirksame Antibiotika geprüft. Des Weiteren sollten Hinweise über das gemeinsame Auftreten der beiden Erreger miteinander sowie jeweils mit dem EU Stamm des PRRSV (PCR) und dem PCV-2 (in-situ Hybridisation) erlangt werden. Zusätzlich wurde die Assoziation von PCV-2 mit dem EU Stamm des PRRSV berechnet.

### 5.1 Gesundheitsstatus der untersuchten Tiere und Verteilung der klinischen Befunde

In die Untersuchungen dieser Arbeit wurden insgesamt 143 Tiere eingeschlossen. Alle Tiere, die in die Studie aufgenommen wurden, waren Patienten der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München und zur Diagnosestellung eingeliefert worden. Nach dem Scoresystem, anhand dessen die Ergebnisse der klinischen Untersuchung ausgewertet wurden, waren 6 Tiere klinisch unauffällig. 137 Tiere waren klinisch auffällig und zeigten mindestens eine pathologische Veränderung bei den dem Scoresystem zugrunde liegenden Parametern. Diese Kriterien wurden an den für *H. parasuis* typischen Veränderungen ausgewählt. Klinisch auffällige Befunde wurden bei allen Nutzungsgruppen festgestellt. Sie variierten zwischen geringgradigen Veränderungen und einer schwerwiegenden Symptomatik.

## 5.2 Auswertung nach Vorbehandlung

### 5.2.1 Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten

Bei der Auswertung des Nachweises von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten im Bezug auf den Einfluß der Vorbehandlung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „behandelt“, „unbehandelt“ und „Vorbehandlung unbekannt“ ermittelt. Der Anteil *H. parasuis* bzw. *M. hyorhinis* positiver Tiere lag bei den unbehandelten bei 23,4 % bzw. 17,0 %, bei den mit gegen *H. parasuis* wirksamen Antibiotika behandelten bei 24,6 % bzw. und bei denen, deren Behandlungsstatus unbekannt war, bei 28,2 % bzw. 23,1 %. Diese Ergebnisse zeigen, dass es mit dem Nachweis von Genomfragmenten mittels PCR aus dem Serosensammeltupfer möglich ist, die Bakterien auch nach vorangegangener Antibiotikatherapie nachzuweisen. Bei der Auswertung im Bezug auf *M. hyorhinis* muss bedacht werden, dass die Selektion nur auf gegen *H. parasuis* wirksame Antibiotika stattfand. Da *M. hyorhinis* zu den zellwandlosen Bakterien gehört, stellt diese Tatsache eine limitierende Größe für die Effektivität der Behandlung dar. Antibiotika, die ihren Angriffspunkt an der Zellwand haben, wie z. B. Penicillin, sind gegen den Erreger unwirksam.

## 5.3 Vergleich von Nachweisverfahren für *H. parasuis*

Bei 117 Tieren wurde der Erregernachweis für *H. parasuis* sowohl über die mikrobiologische Untersuchung der BALF als auch für die molekularbiologische Untersuchung von Genomabschnitten mittels PCR aus dem Sammelupfer von den serösen Häuten geführt. Dabei wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Untersuchungsmethoden festgestellt. Da *H. parasuis* ein speziesspezifischer Kommensale des oberen Respirationstrakts bei Schweinen ist (MØLLER u. KILIAN, 1990), lässt sein Nachweis aus bronchoalveolärer Spülflüssigkeit keinen Schluß auf eine klinische Infektion zu (PALZER et al., 2005). Proben, die in beiden Methoden positive Ergebnisse aufwiesen, erfassen Tiere, bei denen virulente Stämme des Erregers über die Septikämie auch zu den serösen Häuten gelangt sind, an deren Oberflächen die Replikation stattfindet, die zu dem typischen Sektionsbild der fibrinösen Polyserositis führt (AMANO et al., 1994; VAHLE et al., 1995; RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). Der ausschließliche Nachweis von *H. parasuis* Genomabschnitten mittels PCR aus Sammelupferproben könnte darauf zurückzuführen sein,

dass bei einem Teil der BALF die Kultur des schwer anzüchtbaren Bakteriums nicht erfolgreich war (RAPP-GABRIELSON et al., 2006).

## **5.4 Assoziationen und Korrelationen zwischen dem Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* mit klinischen Befunden**

### **5.4.1 Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und Ernährungszustand**

Der Befund eines reduzierten Ernährungszustandes eines Tieres eignet sich nach eigenen Erfahrungen nur sehr bedingt zur Erhärtung der Diagnose Glässer'sche Krankheit. Zwar zeigen akut erkrankte Tiere häufig einen schlechten bis anorektischen Ernährungszustand (HILL et al., 1996; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RAPP-GABRIELSON et al., 2006), Tiere, bei denen die Erkrankung in einem chronischen Stadium vorliegt, fallen aber eher durch Merkmale von Kümern wie dichtes, struppiges Haarkleid und reduziertes Wachstum auf (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005). Auch muß berücksichtigt werden, dass ein reduzierter oder schlechter Ernährungszustand viele andere Ursachen haben kann. Hier müssen nicht nur Krankheiten, sondern auch Probleme in Haltung und Management in die Überlegungen einbezogen werden. In der vorliegenden Arbeit war der Ernährungszustand mit dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten nicht signifikant korreliert, der Erreger war jedoch häufiger bei Tieren mit schlechtem (30,8 %) als bei Tieren mit mäßigem (15,1 %) oder gutem Ernährungszustand (25,8 %) zu finden.

### **5.4.2 Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und Ernährungszustand**

LAHRMANN u. PLONAIT (2004), HEINRITZI (2006) und THACKER (2006) beschreiben Inappetenz mit Gewichtsreduktion als ein klinisches Merkmal der Mykoplasmen-Polyserositis. In der vorliegenden Untersuchung korrelierte die Nachweishäufigkeit von *M. hyorhinis* signifikant mit der Verschlechterung des Ernährungszustandes, es lag jedoch nur ein schwacher statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vor.

#### **5.4.3 Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten und klinischer Befund einer kyphotischen Rückenlinie**

Aufgrund der entzündlichen Veränderungen im Bauchraum und der damit einhergehenden Schmerzhaftigkeit fällt bei einer *H. parasuis* Infektion bei der klinischen Untersuchung häufig eine kyphotische Rückenlinie auf (HILL et al., 1996; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). PALZER et al. (2006b) fanden das Symptom einer kyphotischen Rückenlinie signifikant häufiger im Zusammenhang mit dem Nachweis von *H. parasuis* Genomfragmenten aus Serosensammeltupfern als bei *H. parasuis* negativen Tieren. In der vorliegenden Studie lag der Parameter 21 mal (24,7 %) in Kombination mit dem Nachweis von *H. parasuis* Genomabschnitten aus dem Sammeltpuffer der serösen Häute vor. Die Assoziation war nicht signifikant. 64 Tiere zeigten das Merkmal, waren jedoch nicht *H. parasuis* positiv. 10 Tiere waren positiv, ohne eine kyphotischen Rückenlinie zu zeigen. Die Ursachen für die nur begrenzt auftretende Kombination der beiden Merkmale mag zum einen in der Tatsache liegen, dass manche Tiere bereits in einem chronischen Stadium der Erkrankung zur Diagnostik eingeliefert wurden, in dem Symptome der akuten Erkrankung weitgehend abgeklungen sind. Eine weitere Möglichkeit ist die zwar bereits eingetretene Besiedelung der serösen Häute mit dem Erreger, da sich die Erkrankung jedoch im Frühstadium befindet, bestehen noch keine Entzündungen, die für das Tier schmerzhaft sind (PALZER et al., 2006b). Für das Auftreten der kyphotischen Rückenlinie ohne den Erregernachweis kommen viele andere Ursachen in Frage. Da in die Untersuchung auch Tiere eingeschlossen wurden, deren Vorbericht nicht auf das Vorliegen der Glässer'schen Erkrankung hindeutete, ist zum Beispiel das Bestehen eines Magenulcus oder anderer schmerzhafter Prozesse im Abdominalbereich als Ursache denkbar.

#### **5.4.4 Nachweis von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und klinischer Befund einer kyphotischen Rückenlinie**

Der Nachweis von Genomfragmenten von *M. hyorhinis* mittels PCR aus dem Serosensammeltupfer war in der vorliegenden Arbeit mit dem klinischen Befund einer kyphotischen Rückenlinie signifikant assoziiert. 28,2 % der Tiere, die das Merkmal zeigten, wurden positiv auf *M. hyorhinis* getestet. Bei 12,1 % der Tiere, die in der klinischen Untersuchung in Bezug auf das Merkmal unauffällig waren, wurde der Erreger ebenfalls nachgewiesen. In der Literatur werden erhöhte Bauchdeckenspannung sowie Bewegungsunlust (THACKER,

2006), Berührungsempfindlichkeit des Abdomens, bevorzugte Brustlage und entlastende Streckbewegungen beschrieben (LAHRMANN u. PLONAIT, 2004; HEINRITZI, 2006). Diese Symptomatik ist auf die entzündlichen Veränderungen, die das Bakterium durch seine Replikation an den serösen Häuten des Abdomens hervorruft, zurückzuführen.

#### **5.4.5 Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten und Befunde der Auskultation**

Der Befund der Auskultation war in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sowohl mit dem Nachweis von *H. parasuis* als auch mit dem von *M. hyorhinis* assoziiert. PALZER et al. (2006b) erhalten bei ihren Untersuchungen hinsichtlich *H. parasuis* das gleiche Ergebnis. Die Symptomatik einer Atemwegsproblematik bei *H. parasuis* Infektionen wird in der Literatur vielfach beschrieben. Diese kann sowohl als Einzelbefund in endemisch infizierten Betrieben und bei chronischem Verlauf (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RITZMANN u. HEINRITZI, 2005) als auch in Verbindung mit anderen für die Glässer'sche Krankheit typischen Symptomen wie Fieber, Apathie, Anorexie, Lahmheiten, kyphotischer Rückenlinie oder zentralnervösen Symptomen vorliegen (HILL et al., 1996; OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002; RITZMANN u. HEINRITZI, 2005; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). THACKER (2006) beschreibt das Bestehen von „schwerer Atmung“ bei Vorliegen einer *M. hyorhinis* Infektion. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wird diese Aussage bestätigt. Tiere, deren Sammelutferproben in der PCR positiv waren, zeigten in 27,9 % der Fälle in der klinischen Untersuchung ein mittel- bis hochgradig verschärftes Atemgeräusch und bzw. oder Reibegeräusche, Giemen und Husten.

#### **5.4.6 Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmenten und klinischer Befund einer Tarsalgelenksfüllung**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten weder zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* noch zwischen dem von *M. hyorhinis* Genomfragmenten und dem Füllungsgrad der Tarsalgelenke eine signifikante Korrelation. Dagegen fanden PALZER et al. (2006b) eine Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* aus Serosensammeltupfern und dem Nachweis einer Gelenksfüllung. Bei 17,4 % der Tiere, die keine Veränderungen an den Tarsalgelenken zeigten, konnte *H. parasuis* ebenfalls nachgewiesen werden. Dies könnte auf ein frühes

Stadium der Infektion zurückzuführen sein, in dem der Erreger zwar über eine Septikämie schon an die Orte der Replikation gelangt ist (AMANO et al., 1994; VAHLE et al., 1995), die klinisch und pathologisch sichtbaren Veränderungen jedoch noch nicht erkennbar sind. Das Ergebnis im Bezug auf *M. hyorhinis* stimmt mit dem Resultat einer kanadischen Studie überein, nach dem eine Gelenkbeteiligung bei einer *M. hyorhinis* Infektion nicht die Regel ist (HARIHARAN et al., 1992). Dagegen beschreiben JANSSON et al. (1983) den ursächlichen Zusammenhang zwischen *M. hyorhinis* und dem Auftreten von Arthritiden. Auch HEINRITZI (2006) und THACKER (2006) beschreiben die Gelenksbeteiligung bei der Mykoplasmen-Polyserositis.

#### **5.4.7 Korrelation des Nachweises von *H. parasuis* Genomfragmenten mit dem Auftreten zentralnervöser Symptome**

Zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* mittels PCR aus dem Sammelutpfer der serösen Häute und dem Auftreten zentralnervöser Symptome wurde eine signifikante und positive Korrelation errechnet. Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern war jedoch nur schwach. Als Meßgrößen für das Vorliegen der zentralnervösen Veränderungen dienten das Symptom der Kopfschiefhaltung sowie der Seitenlage. Von den Tieren, die eines der beiden Merkmale zeigten, wurden jeweils 50 % der Tupferproben in der PCR positiv auf *H. parasuis* getestet. In der Literatur wird das ZNS mit den Meningen als eine der Lokalisationen beschrieben, zu denen *H. parasuis* eine große Affinität besitzt (RITZMANN u. HEINRITZI, 2005; HEINRITZI, 2006; NEDBALCOVA et al., 2006; RAPP-GABRIELSON et al., 2006). Es ist jedoch zu bedenken, dass die als Anzeichen für das Vorliegen einer ZNS-Veränderung gewählten Kriterien auch andere Ursachen haben können. So ist Kopfschiefhaltung ein typisches Anzeichen für das Vorliegen einer Otitis media, das Vorfinden eines Tieres in Seitenlage kann zum Beispiel auch durch eine Streptokokkenmeningitis verursacht werden. Bei den Tieren, deren Serosentupferproben in der PCR positiv auf *H. parasuis* Genomfragmente getestet wurden, wurden deshalb die Befunde der Pathologie sowie der Mikrobiologie hinsichtlich anderer Ursachen geprüft und diese ausgeschlossen.

#### 5.4.8 Nachweis von *M. hyorhinis* und Auftreten zentralnervöser Symptome

Tiere, deren Tupferproben in der PCR positive Ergebnisse auf Genomfragmente von *M. hyorhinis* aufwiesen, wurden zu 16,7 % mit Kopfschiefhaltung und zu 33,3 % in Seitenlage in die Klinik eingeliefert. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Erregernachweis und dem Vorliegen dieser Symptome nachgewiesen werden. HEINRITZI (2006) konnte nur in seltenen Fällen eine Meningoenzephalitis bei Schweinen mit einer Mykoplasmen-Polyserositis finden. THACKER (2006) beschreibt das Auftreten zentralnervöser Symptome nicht. Auch hier muss erwähnt werden, dass der klinische Nachweis von Kopfschiefhaltung auch andere Ursachen wie z. B. eine Otitis media haben kann. Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass MORITA et al. (1998), MORITA et al. (1999) und THACKER (2006) eine durch *M. hyorhinis* verursachte Infektion der Tubae eustachii, die zu einer Otitis media führen kann, nachweisen. Eine Meningitis oder Meningoenzephalitis beim Schwein kann auch durch andere Erreger wie z. B. Streptokokken hervorgerufen werden. Ein Festliegen kann durch andere Auslöser, wie z. B. hochgradig entzündlich veränderte Gelenke an mehreren Gliedmaßen, verursacht werden.

### 5.5 Assoziationen mit Befunden der pathologischen Untersuchung

#### 5.5.1 Nachweis von *H. parasuis* sowie *M. hyorhinis* Genomfragmenten und Befund einer Serositis in der Sektion

Der Befund von Entzündungen der serösen Häute mit fibrinösem bis fibrinopurulentem Exsudat in der Sektion gilt bei der Diagnose einer akuten *H. parasuis* Infektion als eines der charakteristischen Merkmale (OLIVEIRA u. PIJOAN, 2002). Die Veränderungen werden durch die Replikation von *H. parasuis* auf den serösen Häuten hervorgerufen (AMANO et al., 1994). Bei der chronischen Verlaufsform liegt eine adhäsive Pleuritis, Pericarditis und Peritonitis vor (SCHULZ, 1991). PALZER et al. (2006a) stellten bei ihren Untersuchungen eine signifikante Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* aus dem Sammeltupfer der serösen Häute und dem Befund von fibrinösen Serositiden fest. Die Resultate der vorliegenden Untersuchung decken sich im Bezug auf das Vorliegen von Serositiden mit diesen Ergebnissen. Der Befund einer Serositis, ohne nähere Differenzierung der jeweiligen Lokalisation, war signifikant mit dem Nachweis von

Genomfragmenten von *H. parasuis* mittels PCR aus dem Sammeltupfer der serösen Häute assoziiert. 31,9 % der Tiere, bei denen eine Serositis diagnostiziert wurde, waren auch *H. parasuis* positiv. Von den Tieren, die keine entzündlichen Veränderungen an den serösen Häuten hatten, waren 11,3 % *H. parasuis* positiv. Eine Erklärung für diese Tatsache sehen PALZER et al. (2006b) in der Möglichkeit, dass der Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* mittels PCR in Sammeltupfern von pathologisch-anatomisch unauffälligen Tieren auf ein frühes Stadium der Infektion zurückzuführen ist. Bei der Differenzierung zwischen den Lokalisationen Pleura, Pericard und Peritoneum wurden in der vorliegenden Arbeit nicht überall signifikante Assoziationen sichtbar. Auch hier waren die Befunde von Pleuritis und Pericarditis signifikant mit dem positiven Erregernachweis in der PCR assoziiert (37 % und 31,9 %). Tiere, die keine Pleuritis oder Pericarditis aufwiesen, waren in 12,4 % und 16,7 % der Fälle *H. parasuis* positiv. Für das Merkmal Peritonitis traf dies jedoch nicht zu ( $p=0,115$ ). Auch hier ist die Möglichkeit des Nachweises des Erregers noch vor dem Auftreten makroskopischer Veränderungen in Betracht zu ziehen. Außerdem wird der Erreger durch das Entnahmeverfahren mittels Sammeltupfer auch dann detektiert, wenn er nur auf Pleura oder Pericard lokalisiert ist. Auch *M. hyorhinis* ist mit dem Nachweis einer Serositis sowie den Einzelnachweisen von Pleuritis und Pericarditis signifikant assoziiert, mit dem Befund einer Peritonitis zeigte sich ebenfalls keine signifikante Assoziation. FRIIS u. FEENSTRA (1994) beschreiben das Bestehen von Polyserositiden als eine typische Erscheinung bei der *M. hyorhinis* Infektion. Auch ROBERTS et al. (1963) und THACKER (2006) weisen auf die Entstehung von Pleuritis, Pericarditis und Peritonitis hin. Es findet dabei jedoch keine Differenzierung bezüglich der Häufigkeit des Nachweises der entzündlichen Veränderungen an einzelnen Lokalisationen statt.

#### **5.5.2 Nachweis von *H. parasuis* sowie *M. hyorhinis* Genomfragmenten und Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie in der Pathologie**

Nach SOLANO-AGUILAR et al. (1999) und RITZMANN u. HEINRITZI (2005) wird bei der Glässer'schen Krankheit in der Regel in der pathologischen Untersuchung eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie gefunden. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung zeigt keine signifikante Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* mittels PCR aus dem Serosensammeltupfer und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie. Der Zusammenhang wurde bei 25 % der Tiere festgestellt. In 16,9 % der Fälle wurde *H. parasuis* ohne pathologisch sichtbare Veränderungen nachgewiesen. Bei



diesen Befunden lag möglicherweise ein Stadium der *H. parasuis* Infektion vor, in dem der Erreger schon nachweisbar war, Veränderungen aber noch nicht vorlagen. Dagegen war der Zusammenhang zwischen dem positiven PCR Test auf *M. hyorhinis* mit dem Befund der katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie signifikant. Dieses Ergebnis bestätigen KINNE et al. (1991), die nach experimenteller Infektion bei 30,4 % der Tiere eine akute oder subakute katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie mit interstiteller Komponente fanden.

## **5.6 Erregerassoziationen**

### **5.6.1 Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* und *M. hyorhinis***

Der Nachweis von *H. parasuis* in der PCR war in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung signifikant mit dem von *M. hyorhinis* assoziiert. Dies gleicht den Ergebnissen von PALZER et al. (2006a). Auch KOBAYASHI et al. (1996) isolierten *H. parasuis* zusammen mit *M. hyorhinis*. Eine Erklärung für dieses Resultat bietet die Affinität beider Erreger zu den serösen Häuten. Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern hier eine gegenseitige oder einseitige Beeinflussung der Erreger vorliegt, indem einer der Erreger für den anderen als Wegbereiter fungiert. Eventuell erleichtert eine Vorschädigung der Serosen durch einen der beiden Keime die Ausbreitung des anderen.

### **5.6.2 Nachweis von *H. parasuis* sowie *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm mittels PCR aus Serosensammeltupfern und Lungengewebe**

ZIMMERMANN et al. (1997) und OLIVEIRA u. PIJOAN (2002) gehen von einem Zusammenhang zwischen dem PRRSV und *H. parasuis* aus. SOLANO et al. (1998) und OLIVEIRA (2005) sehen in dem PRRSV einen Wegbereiter für andere Infektionen, da das Virus die Alveolarmakrophagen befällt und zerstört. Dieser Zusammenhang kann auch als Ursache für das Zustandekommen der Ergebnisse dieser Studie angenommen werden. Der Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* war jeweils signifikant mit dem EU Stamm des PRRSV assoziiert. Einschränkend muss erwähnt werden, dass eventuell im Herkunftsbetrieb durchgeführte Impfungen gegen das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, die auf dem EU Stamm des Virus basieren, bei der Auswahl der Tiere für die Untersuchung nicht ausgeschlossen wurden. Die Resultate sind

aus diesem Grund nur bedingt aussagekräftig. Zu den Assoziationen zwischen dem Virus und *H. parasuis* gibt es von anderen Untersuchern gegensätzliche Aussagen. So konnten KOBAYASHI et al. (1996), COOPER et al. (1995) und SEGALÉS et al. (1999) keinen Einfluß einer PRRSV Infektion auf das Auftreten der Glässer'schen Krankheit feststellen. In Bezug auf eine Infektion mit *M. hyorhinis* decken sich die Angaben anderer Untersucher mit den hier ermittelten Ergebnissen. SHIMIZU (1994), KAWASHIMA et al. (1996) und KOBAYASHI et al. (1996) konnten jeweils eine verstärkende Wirkung der PRRSV Infektion auf die *M. hyorhinis* Infektion nachweisen.

### 5.6.3 Nachweis von *H. parasuis* sowie *M. hyorhinis* Genomfragmenten und PCV-2

Die Nachweise von Genomfragmenten von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* mittels PCR aus Serosensammeltupfern waren mit dem Nachweis von PCV-2 mittels in-situ Hybridisation in der hier vorliegenden Arbeit nicht signifikant assoziiert. Bei 12,4 % der Tiere konnte *H. parasuis* mit dem Virus nachgewiesen werden. PALZER et al. (2007) fanden ebenfalls keinen Einfluß der Glässer'schen Krankheit auf das Auftreten einer Infektion mit PCV-2. Dagegen stellten KIM et al. (2002) in 32 % der Fälle eine Kombination zwischen *H. parasuis* und PCV-2 fest. Von den hier untersuchten Tieren waren 48,1 % *M. hyorhinis* und PCV-2 positiv. Die beiden Erreger waren jedoch nicht signifikant miteinander assoziiert. In einer Studie von BRAKMANN (2006) konnten die beiden Erreger bei 5,9 % der Schweine gemeinsam nachgewiesen werden. KAWASHIMA et al. (2007) halten die Infektion mit *M. hyorhinis* für einen Risikofaktor für die Entstehung des Postweaning Multisystemic Wasting Syndromes (PMWS).

### 5.6.4 Nachweis von PRRSV EU Stamm in der PCR und PCV-2 mittels in-situ Hybridisation

Über die Assoziation des PRRSV mit dem PCV-2 gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen. Wie in der vorliegenden Studie, in der keine signifikante Assoziation ermittelt wurde, können nicht alle Untersucher einen Zusammenhang zwischen den Nachweisen der beiden Erreger erkennen. So sehen SEGALÉS et al. (2002) und PALZER et al. (2007) keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PRRSV und einer PCV-2 Infektion. BERMUDEZ et al. (2004) und CANO et al. (2004) können dagegen eine Interaktion zwischen den

beiden Erregern feststellen. ALAN u. ELLIS (2000), HARMS et al. (2001), ROVIRA et al. (2002), WELLENBERG et al. (2004), DORR et al. (2007), FRAILE et al. (2007), GENZOW et al. (2007), JONES et al. (2007), KAWASHIMA et al. (2007) und STADEJEK et al. (2007) schreiben der PRRSV und der PCV-2 Infektion eine sich gegenseitig verstärkende Wirkung zu. ALLAN et al. (2000) können eine Verstärkung der PCV-2 Infektion durch eine PRRSV Infektion nachweisen, eine Triggerung des PRRSV durch das PCV-2 jedoch nicht.

## 5.7 Korrelationen

### 5.7.1 Korrelationen zwischen dem Gewicht der Tiere und dem Erregernachweis

Von den in dieser Arbeit untersuchten Erregern war der Nachweis von PRRSV ( $p=0,025$ ) und PCV-2 ( $p<0,001$ ) signifikant und positiv mit dem Gewicht der Tiere korreliert. Das heißt, beide Erreger konnten mit steigendem Gewicht der Tiere und damit mit zunehmendem Alter häufiger nachgewiesen werden. Dieses Resultat stimmt mit dem einer retrospektiven Arbeit von RITZMANN et al. (2002) überein. Im Bezug auf den Nachweis von PRRSV sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten, da hier der Impfstatus der Tiere nicht berücksichtigt wurde. Das Ergebnis widerspricht den Resultaten von PALZER (2006), die eine annähernd gleiche Verteilung des Nachweises der beiden Keime in allen Gewichtsklassen ergaben.

### 5.7.2 Korrelation zwischen dem klinischem Score und dem Erregernachweis

Die Häufigkeit des Nachweises von *H. parasuis* und PCV-2 stieg bei den für diese Arbeit untersuchten Tieren mit der Höhe des klinischen Scores, das heißt, mit der Menge und Schwere klinischer Auffälligkeiten der Schweine. Die Korrelation war in beiden Fällen signifikant. Die Resultate für *H. parasuis* decken sich mit denen von PALZER et al. (2006a). Der Zusammenhang zwischen nachweisbarer PCV-2 Menge und Ausprägung der klinischen Symptomatik ist ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben (ROVIRA et al., 2002; BRUNBORG et al., 2004; WELLENBERG et al., 2004).

### 5.7.3 Korrelation zwischen dem Nachweis von PCV-2 und dem von *H. parasuis*, *M. hyorhinis* und PRRSV EU Stamm

Bei der Untersuchung der Korrelationen von PCV-2 mit *H. parasuis*, *M. hyorhinis* und PRRSV konnte nur mit dem PRRSV eine signifikante Korrelation errechnet werden. Hier muss jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass das Ergebnis für die Nachweishäufigkeit von PRRSV eventuell durch den Nachweis von Impfvirus erhöht wurde, da der Impfstatus im Bezug auf PRRSV nicht berücksichtigt wurde. Das Ergebnis deckt sich mit denen zahlreicher Autoren, die ebenfalls eine gegenseitige Verstärkung der beiden Keime nachwiesen (ALLAN u. ELLIS (2000), HARMS et al. (2001), ROVIRA et al. (2002), WELLENBERG et al. (2004), DORR et al. (2007), FRAILE et al. (2007), GENZOW et al. (2007), JONES et al. (2007), KAWASHIMA et al. (2007) und STADEJEK et al. (2007). ALLAN et al. (2000) beschreiben nur die einseitige Verstärkung der PCV-2 Infektion durch eine PRRSV Infektion. SEGALÉS et al. (2002) und PALZER et al. (2007) sehen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PRRSV und einer PCV-2 Infektion.

## 5.8 Schlußfolgerungen

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann die Probennahme mittels Sammelrockentupfer von den serösen Häuten mit anschließender Untersuchung in der PCR auf Genomfragmente für die Diagnostik der Glässer'schen Krankheit und der Mykoplasmen-Polyserositis als aussagekräftige Methode eingestuft werden.

Auch nach bereits erfolgter und erfolgreicher Antibiotikatherapie bleibt durch die Fähigkeit der Detektion von Genomfragmenten die Möglichkeit erhalten, die Erreger *H. parasuis* und *M. hyorhinis* nachzuweisen. Diese fakultativ pathogenen Keime, die auch bei gesunden Schweinen aus dem oberen Respirationstrakt isoliert werden können, sind im Gegensatz zum Nachweis aus der BALF an den mittels Trockentupfer beprobten Lokalisationen Pleura, Pericard und Peritoneum nur dann nachweisbar, wenn ein pathologisches Geschehen vorliegt. Auf diese Weise kann bei positiven PCR Ergebnissen auf das Vorliegen der Glässer'schen Krankheit oder der Mykoplasmen-Polyserostis geschlossen werden. Sind zum Zeitpunkt der Probennahme keine klinischen oder pathologischen Befunde der Erkrankungen feststellbar und fällt das Ergebnis der molekularbiologischen Untersuchung dennoch

positiv aus, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Erkrankung im Prodromalstadium vorliegt.

Die im Rahmen dieser Studie geprüften Zusammenhänge zwischen dem Nachweis der Genomfragmente der beiden Erreger und klinischen und pathologischen Befunden spiegeln fast ausnahmslos die in der Literatur beschriebenen Symptome wieder. Bei der Interpretation der Ergebnisse der klinischen Parameter ist jedoch zu beachten, dass die Auswahl der Tiere ohne Ausschluss anderer Ursachen für die im Versuch ausgewerteten klinischen Befunde erfolgte. Die Auswertung der Befunde der pathologischen Untersuchung zeigte für den Nachweis von *H. parasuis* und für den von *M. hyorhinis* eine signifikante Assoziation mit dem Befund einer Pleuritis und Pericarditis, jedoch nicht mit dem einer Peritonitis. Diese Tatsache beeinflusst die Aussagekraft der Probennahme mittels Serosentupfer jedoch nicht, da mit diesem gleichzeitig die Pleura und das Pericard beprobt werden und so Infektionen dennoch detektiert werden. Für eine Erhärtung dieses Ergebnisses wäre es sinnvoll, weitere Untersuchungen durchzuführen.

Der Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen *H. parasuis* und *M. hyorhinis* und dem PRRSV EU Stamm entspricht den Ergebnissen anderer Untersucher.

Die von PALZER et al. (2006a) bereits beschriebene und mit den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigte signifikante Assoziation zwischen dem Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* lässt den Schluss zu, dass die beiden Erreger aufgrund ihrer Affinität zu den gleichen Lokalisationen meist gemeinsam an der Entstehung von Polyserositis beteiligt sind. Es ist deshalb naheliegend, zur Erfassung dieser Assoziation bei der Beschreibung der Erkrankungen vom Polyserositis-Komplex zu sprechen.

## 6 Zusammenfassung

### Untersuchungen zur Diagnostik des Polyserositis-Komplexes beim Schwein

Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der PCR Untersuchungsergebnisse für *H. parasuis* und *M. hyorhinis* von Sammeltupferproben der serösen Häute im Hinblick auf ihre Assoziationen und Korrelationen mit der Vorbehandlung, klinischen und pathologischen Befunden sowie dem Nachweis von PRRSV EU Stamm und PCV-2. Zur Einordnung der Methode wurden im Bezug auf *H. parasuis* die PCR Ergebnisse mit Resultaten der bakteriologischen Untersuchung aus der BALF verglichen. Des Weiteren wurden die Assoziation zwischen PRRSV und PCV-2 sowie die Korrelationen zwischen dem Gewicht der Tiere und dem Nachweis der Erreger, dem klinischen Score und dem Nachweis der Erreger und zwischen PCV-2 und *H. parasuis*, *M. hyorhinis* sowie PRRSV EU Stamm errechnet.

Nach Aufnahme des Vorberichts, bei der insbesondere der Behandlungs- sowie der Impfstatus im Hinblick auf *H. parasuis* erfragt wurden, wurden 143 Schweine klinisch untersucht. Die Ergebnisse wurden anhand eines Scoresystems ausgewertet. Bei 117 Schweinen wurde unter Neuroleptanalgesie bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit gewonnen und diese bakteriologisch auf *H. parasuis* untersucht. Die Tiere wurden anschließend euthanasiert und pathologisch-anatomisch und histopathologisch untersucht. Im Rahmen der Sektion wurden Sammeltupferproben von den Oberflächen der serösen Häute Pleura, Pericard und Peritoneum gewonnen, welche mittels PCR auf *H. parasuis* und *M. hyorhinis* Genomfragmente untersucht wurden. Außerdem wurden von 102 Tieren für den molekularbiologischen Nachweis von PRRSV Gewebeproben der Lunge und von 105 Tieren für den Nachweis von PCV-2 mittels in-situ Hybridisierung Gewebeproben von Lunge und Lymphknoten entnommen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Nachweis von *H. parasuis* und *M. hyorhinis* in der PCR keinen Schluß auf eine nicht durchgeführte Vorbehandlung zuläßt. Zwischen den Ergebnissen der Nachweismethoden PCR aus dem Serosensammeltupfer und der bakteriologischen Untersuchung der BALF wurde ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Der Nachweis von Genomfragmenten von *H. parasuis* ergab eine signifikante Assoziation mit dem Befund der Auskultation. Außerdem korrelierte der Nachweis des Erregers in der PCR signifikant mit dem Vorliegen von ZNS-Symptomen. Für die Beurteilung des Ernährungszustands und des Füllungsgrads der Tarsalgelenke wurde keine signifikante Korrela-

tion mit dem PCR Nachweis von *H. parasuis* errechnet. Signifikante Zusammenhänge zeigten sich dagegen zwischen dem Nachweis von Genomabschnitten von *M. hyorhinis* und dem Bild einer kyphotischen Rückenlinie, den Befunden der Auskultation und der Beurteilung des Ernährungszustands, jedoch nicht mit dem Füllungsgrad der Tarsalgelenke sowie dem Vorliegen von ZNS-Symptomen. Die Ergebnisse der pathologischen Untersuchung ergaben für *M. hyorhinis* eine signifikante Assoziation mit dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie sowie für beide Erreger signifikante Assoziationen mit dem Befund der Serositis ohne Unterscheidung der Lokalisation und für die Einzelbefunde Pleuritis und Pericarditis. Die Nachweise spezifischer Genomfragmente von *M. hyorhinis* und *H. parasuis* in der PCR waren nicht signifikant mit dem Vorliegen einer Peritonitis assoziiert, der von *H. parasuis* außerdem nicht mit dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie. Assoziationen wurden zwischen folgenden Erregernachweisen errechnet: *H. parasuis* und *M. hyorhinis*, *H. parasuis* und PRRSV EU Stamm sowie *M. hyorhinis* und PRRSV EU Stamm. Dagegen waren die Assoziationen zwischen den Nachweisen von *H. parasuis* und PCV-2, *M. hyorhinis* und PCV-2 sowie PRRSV EU Stamm und PCV-2 nicht signifikant. Zwischen dem Gewicht der Tiere und dem Nachweis von PCV-2 bzw. PRRSV EU Stamm, klinischem Score und dem Nachweis von *H. parasuis* bzw. PCV-2 sowie PCV-2 und PRRSV EU Stamm lagen außerdem signifikante Korrelationen vor.

Daraus lässt sich schließen, dass die Probennahme mittels Sammelrockentupfer von den serösen Häuten mit anschließender PCR Untersuchung auf Genomfragmente für die Diagnose von Krankheiten, die mit Polyserositis einhergehen, eine aussagekräftige Methode darstellt. Mit diesem Verfahren kann der Erregernachweis außer bei klinisch auffälligen auch bei Tieren, die bereits antibiotisch vorbehandelt sind, erfolgreich durchgeführt werden. Zwischen *H. parasuis* und *M. hyorhinis*, den beiden Erregern von Polyserositiden, wurde in den Untersuchungen dieser Arbeit eine signifikante Assoziation errechnet. Jeder der beiden Erreger ruft die mit dem Krankheitsbild der Polyserositis verbundene klinische und pathologische Symptomatik hervor. Im Fall von *H. parasuis* wird das Krankheitsbild als Glässer'sche Krankheit, im Bezug auf *M. hyorhinis* als Mykoplasmen-Polyserositis bezeichnet. Aufgrund der bestehenden Assoziationen sowohl der Erreger miteinander als auch mit klinischen und pathologischen Befunden, ist es naheliegend in diesem Zusammenhang von einem Polyserositis-Komplex zu sprechen.

## 7 Summary

### Investigations into the diagnosis of the polyserositis complex in swine

The aim of this study was to evaluate the PCR test results from collective swab samples of serous membranes for genomic fragments of *H. parasuis* and *M. hyorhinis* regarding their associations and correlations with the pretreatment, clinical and pathological findings as well as the detection of PRRSV EU strain and PCV-2. For the classification of the method in reference to *H. parasuis* the PCR results were compared with the results of the bacteriological examination of the BALF. Furthermore the association between PRRSV and PCV-2 as well as the correlations between the weight of the animals and the detection of the agents, the clinical score and the detection of the agents and between PCV-2 and *H. parasuis*, *M. hyorhinis* as well as PRRSV EU strain were determined.

After the admission of the preliminary report, in which particularly the state of treatment and vaccination regarding *H. parasuis* was inquired, 143 pigs were clinically examined. The results were evaluated on the basis of a score system. From 117 pigs under neuroleptanalgesia bronchoalveolar lavage fluid was taken and examined bacteriologically for *H. parasuis*. The animals were euthanized afterwards and subjected to a gross pathological and histopathological examination. In the course of the necropsy collective swabs of the serous membranes were taken from the surfaces of pleura, pericard and peritoneum and analysed via PCR for genomic fragments of *H. parasuis* and *M. hyorhinis*. Additionally lung tissue samples were taken from 102 animals for the molecular biological proof of genomic fragments and tissue samples from lungs and lymph nodes were taken from 105 animals for in-situ hybridisation.

The results show that the detection of the *H. parasuis* and *M. hyorhinis* in the PCR was not associated significantly with a previous treatment. No significant relation was found between the analysing methods, PCR from the collective serosal swab and bacteriological examination of the BALF. The detection of genomic fragments of *H. parasuis* showed a significant association with the findings of the auscultation. Furthermore the evidence of the agent in the PCR significantly correlated with the presence of CNS symptoms. The evaluation of the state of nutrition and the filling degree of the tarsal joints did not correlate significantly with the PCR proof of *H. parasuis*. In contrast significant relations were shown between the proof of genomic fragments of *M. hyorhinis* and the occurrence of kyphosis, the findings of the auscultation and the evaluation of the state of nutrition, but the



proof of genomic fragments of *M. hyorhinis* did not significantly correlate with the filling degree of the tarsal joints as well as the presence of CNS symptoms. The results of the pathological investigation showed a significant association of *M. hyorhinis* with the diagnosis of a catarrhal-suppurative bronchopneumonia as well as a significant association of both agents with the diagnosis of a serositis without differentiation of the site and for the singular diagnosis of a pleuritis and pericarditis. The proof of *M. hyorhinis* and *H. parasuis* in the PCR was not significantly associated with peritonitis and additionally that of *H. parasuis* was not significantly associated with the diagnosis of a catarrhal-suppurative bronchopneumonia. Significant associations were calculated between the detection of the following agents: *H. parasuis* and *M. hyorhinis*, *H. parasuis* and PRRSV EU strain as well as *M. hyorhinis* and PRRSV EU strain. In contrast the association between the detection of *H. parasuis* and PCV-2, *M. hyorhinis* and PCV-2 as well as PRRSV EU strain and PCV-2 was not significant. Furthermore associations were significant for the weight of the animals and the proof of PCV-2 respectively PRRSV EU strain, for the clinical score und the proof of *H. parasuis* respectively PCV-2 as well as for PCV-2 und PRRSV EU strain.

In conclusion the sampling by collective dry swabs of the serous skins and the following PCR examination for genomic fragments is a meaningful method for the diagnosis of diseases, which are accompanied by polyserositis. With this procedure the proof of the agents can be carried out successfully in animals with clinical signs as well as in animals which are already pretreated with antibiotics. For *H. parasuis* and *M. hyorhinis*, both causal agents of polyserositis, a significant association was calculated. Both agents are capable of causing clinical signs and pathological findings associated with polyserositis. The disease induced by *H. parasuis* is called Glaesser's disease, in reference to *M. hyorhinis* as Mycoplasma Polyserositis. Due to the existing association of both agents and the accompanied clinical and pathological signs it is reasonable to use the term "Polyserositis Complex".

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Auswertung der PCR Untersuchung auf <i>H. parasuis</i> Genomfragmente nach Behandlungsstatus.....	47
Abbildung 2: Prozentuale Auswertung der PCR Untersuchung auf <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmente nach Behandlungsstatus.....	48
Abbildung 3: Vergleich zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung .....	49
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen der Nachweisbarkeit von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und verschiedenen Ernährungszuständen .....	50
Abbildung 5: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie.....	51
Abbildung 6: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation inkl. Husten .....	52
Abbildung 7: Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung .....	53
Abbildung 8: Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen .....	55
Abbildung 9: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis .....	56
Abbildung 10: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis.....	58
Abbildung 11: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie.....	59
Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Ernährungszustand.....	60
Abbildung 13: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie .....	61
Abbildung 14: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation .....	62
Abbildung 15: Korrelation des Nachweises von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR mit dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung .....	63
Abbildung 16: Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen .....	65
Abbildung 17: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis, Pericarditis oder Peritonitis .....	66
Abbildung 18: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis.....	68
Abbildung 19: Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie.....	69
Abbildung 20: Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammelutpfer.....	70

Abbildung 21: Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PRRSV in der PCR.....	71
Abbildung 22: Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	72
Abbildung 23: Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm.....	73
Abbildung 24: Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	74
Abbildung 25: Assoziation zwischen den Nachweisen von PRRSV EU Stamm und PCV-2 .	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nutzungsgruppen nach Körpergewicht .....	37
Tabelle 2: Scoresystem für die klinische Beurteilung.....	39
Tabelle 3: Semiquantitative Beurteilung der Bakterienkulturen.....	40
Tabelle 4: Häufigkeit der Befunde bei der klinischen Untersuchung .....	45
Tabelle 5: Anteil der untersuchten Tiere nach Nutzungsgruppen.....	45
Tabelle 6: Häufigkeit der pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Veränderungen.....	46
Tabelle 7: Nachweishäufigkeit der Erreger durch verschiedene Methoden .....	46
Tabelle 8: Statistische Auswertung des Vergleichs zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Ergebnis der bakteriologischer Untersuchung....	49
Tabelle 9: Statistische Auswertung der Korrelation von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und Ernährungszustand.....	51
Tabelle 10: Statistische Auswertung der Assoziation von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten mit dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie .....	52
Tabelle 11: Statistische Auswertung der Assoziationen zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation .....	53
Tabelle 12: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung ..	54
Tabelle 13: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen .....	55
Tabelle 14: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis .....	56
Tabelle 15: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pericarditis .....	57
Tabelle 16: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem pathologischen Befund einer Peritonitis .....	57
Tabelle 17: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis.....	58
Tabelle 18: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Broncho- pneumonie .....	59
Tabelle 19: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Ernährungszustand .....	60
Tabelle 20: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem klinischen Bild einer kyphotischen Rückenlinie	61
Tabelle 21: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR und den Befunden der Auskultation .....	62

Tabelle 22: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Tarsalgelenksfüllung .....	64
Tabelle 23: Statistische Auswertung der Korrelation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR und dem Auftreten von ZNS-Symptomen .....	65
Tabelle 24: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pleuritis.....	67
Tabelle 25: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Pericarditis .....	67
Tabelle 26: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer Peritonitis.....	67
Tabelle 27: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Vorliegen einer Serositis .....	68
Tabelle 28: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem Nachweis von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und dem Befund einer katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie.....	69
Tabelle 29: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> und <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten in der PCR aus dem Sammeltupfer.....	71
Tabelle 30: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm in der PCR .....	72
Tabelle 31: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>H. parasuis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	73
Tabelle 32: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen den Nachweisen von <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PRRSV EU Stamm .....	74
Tabelle 33: Statistische Auswertung der Assoziation zwischen <i>M. hyorhinis</i> Genomfragmenten und PCV-2 .....	75
Tabelle 34: Statistische Auswertung der Ergebnisse der Assoziation zwischen PRRSV und PCV-2 .....	76
Tabelle 35: Korrelation zwischen Gewicht und Erregernachweisen .....	76
Tabelle 36: Korrelation zwischen klinischem Score und Erregernachweisen .....	77
Tabelle 37: Korrelation zwischen PCV-2 und anderen Erregern.....	77

## Literaturverzeichnis

**Aarestrup, F.M., A.M. Seyfarth, O. Angen (2004):**

Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus parasuis* and *Histophilus somni* from pigs and cattle in Denmark  
Vet. Microbiol. **101**:143-146

**Allan, G.M., J.A. Ellis (2000):**

Porcine circoviruses: a review  
J. Vet. Diagn. Invest. **12**:3-14

**Allan, G.M., F. McNeilly, J. Ellis, S. Krakowka, B. Meehan, I. McNair, I. Walker, S. Kennedy (2000):**

Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV-2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication  
Arch. Virol. **145**:2421-2429

**Amano, H., M. Shibata, N. Kajio, T. Morozumi (1994):**

Pathologic observations of pigs intranasally inoculated with serovar 1, 4 and 5 of *Haemophilus parasuis* using immunoperoxidase method  
J. Vet. Med. Sci. **56**:639-644

**Amano, H., M. Shibata, N. Kajio, T. Morozumi (1996):**

Pathogenicity of *Haemophilus parasuis* serovars 4 and 5 in contact-exposed pigs  
J. Vet. Sci. **58**:559-561

**Amano, H., M. Shibata, K. Takahashi, Y. Sasaki (1997):**

Effects on Endotoxin Pathogenicity in Pigs with Acute Septicemia of *Haemophilus parasuis* Infection  
J. Vet. Med. Sci. **59**:451-455

**Angen, O., B. Svensmark, K.R. Mittal (2004):**

Serological characterization of Danish *Haemophilus parasuis* isolates  
Vet. Microbiol. **103**:255-258

**Angen, O., S. Oliveira, P. Ahrens, B. Svensmark, T.D. Leser (2007):**

Development of an improved species specific PCR test for detection of *Haemophilus parasuis*  
Vet. Microbiol. **119**:266-276

**Baehler, J.F., H. Burgisser, P.A. de Meuron, J. Nicolet. (1974):**

*Haemophilus parasuis* in swine  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. **116**:183-188

**Bak, H., H.J. Riising (2002):**

Protection of vaccinated pigs against experimental infections with homologous and heterologous *Haemophilus parasuis*  
Vet. Rec. **151**:502-505

**Baumann, G., G. Bilkei (2002):**

Effekt of vaccinating sows and their piglets on the development of Glässer's disease induced by a virulent strain of *Haemophilus parasuis* serovar 5  
Vet. Rec. **151**:18-21

**Bermudez, V., I. Gonzalez, J. Tonnelli, O.J. Riera, E. Kwiescen, J. Moreno, O. Ramirez, A. Morales, M. Herrera (2004):**

A multidisciplinary study on site II – III pig farms with interaction of porcine respiratory complex virus – mycoplasma, nephropathy-dermatopathy (PCV2), bacteria and mycotoxins in Venezuela  
Proc. 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg Vol. 1, 238

**Biberstein, E.L., D.C. White (1969):**

A proposal for the establishment of two new *Haemophilus* species  
J. Med. Microbiol. **2**:75-78

**Binder, S., N.B. Le, H. Berner, J. Bauer (1993):**

The effectiveness of tilmicosin in respiratory diseases of swine  
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **106**:6-9

**Blackall, P.J., V.J. Rapp-Gabrielson, D.J. Hampson (1996):**

Serological characterisation of *Haemophilus parasuis* isolates from Australian pigs  
Aust. Vet. J. **73**:93-95

**Blanco, I., L. Galina-Pantoja, S. Oliveira, C. Pijoan, C. Sánchez, A. Canals (2004):**

Comparison between *Haemophilus parasuis* infection in colostrum-deprived and sow-reared piglets  
Vet. Microbiol. **103**:21-27

**Boye, M., T.K. Jensen, P. Ahrens, T. Hagedorn-Olsen, N.F. Friis (2001):**

In-situ hybridisation for identification and differentiation of *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae* and *Mycoplasma hyorhinis* in formalin-fixed porcine tissue sections  
APMIS. **109**:656-664

**Brakmann, B. (2006):**

Untersuchungen zur Klinik, Pathomorphologie und Pathogenese des porzinen Dermatitis-Nephropathie-Syndroms  
Vet. Med. Diss., Hannover

**Brockmeier, S.L. (2004):**

Prior infection with *Bordetella bronchiseptica* increases nasal colonization by *Haemophilus parasuis* in swine  
Vet. Microbiol. **99**:75-78

**Brunborg, I.M., T. Moldal, C.M. Jonassen, S. Gudmundson, B. Lium, B. Bratberg (2004):**

Evidence of postweaning multisystemic wasting syndrome (PWMS) in Norway  
Proc. 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg, Vol. 1, 48

- Cai, X., H. Chen, P.J. Blackall, Z. Yin, L. Wang, Z. Liu, M. Jin (2005):**  
Serological characterization of *Haemophilus parasuis* isolates from China  
Vet. Microbiol. **111**:231-236
- Cano, J.P., J. Segales, C. Rodriguez-Carino, E. Sogbe, V. Utrera C.T. Diaz (2004):**  
Histological findings and detection of both PRRSV und PCV2 in pigs in Venezuela  
Proc. 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg Vol. 1, 142
- Cerda-Cuellar, M., V. Aragon (2007):**  
Serum-resistance in *Haemophilus parasuis* is associated with systemic disease in swine  
Vet. J. **15**
- Chang, H.W., C.R. Jeng, J.J. Liu, T.L. Lin, C.C. Chang, M.Y. Chia, Y.C. Tsai, V.F. Pang (2005):**  
Reduction of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in swine alveolar macrophages by porcine circovirus 2 (PCV-2)-induced Interferon-alpha  
Vet. Microbiol. **108**:167-177
- Cooper, V.L., A.R. Doster, R.A. Hesse, N.B. Harris (1995):**  
Porcine reproductive and respiratory syndrome: NEB-1 PRRSV infection did not potentate bacterial pathogens  
J. Vet. Diagn. Invest. **7**:313-320
- De la Fuente, A.J., A.W. Tucker, J. Navas, M. Blanco, S.J. Morris, C.B. Gutiérrez-Martin (2007):**  
Antimicrobial susceptibility patterns of *Haemophilus parasuis* from pigs in the United Kingdom and Spain  
Vet. Microbiol. **120**:184-191
- De la Puente-Redondo, V.A., N.G. del Blanco, C.B. Gutiérrez-Martin, J.N. Méndez, E.F. Rodríguez Ferri (2000):**  
Detection and subtyping of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains by PCR-RFLR analysis of the *tbpA* and *tbpB* strains  
Res. Microbiol. **151**:669-691
- De la Puente-Redondo, V.A., J. Navas Méndez, N. García del Blanco, N. Ladrón Boronat, C.B. Gutiérrez-Martin, E.F. Rodríguez Ferri (2003):**  
Typing of *Haemophilus parasuis* strains by PCR-RFLP analysis of the *tbpA* gene  
Vet. Microbiol. **92**:253-262
- Delbeck, F., R. Tegeler, M. Ganter (1997):**  
Lungenspülungen bei Schweinen im Erzeugerbetrieb  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. **104**:374-378
- Del Río, M.L., C.B. Gutiérrez, E.F. Rodríguez Ferri (2003):**  
Value of Indirect Hemagglutination and Coagglutination Tests for Serotyping *Haemophilus parasuis*  
J. Clin. Microbiol. **41**:880-882



**DeRosa, D.C., M.F. Veenhuizen, D.J. Bade, T.R. Shryock (2003):**

*In vitro* susceptibility of porcine respiratory pathogens to tilmicosin  
J. Vet. Diagn. Invest. **12**:541-546

**Done, H.S. (1999):**

*Haemophilus parasuis*: a synopsis  
Pig Journ. **44**:207-221

**Done, H.S., D.J. Paton (1995):**

*Porcine reproductive and respiratory syndrome*: clinical disease, pathology and immunosuppression  
Vet. Rec. **14**:32-35

**Dorr, P.M., R.B. Baker, G.W. Almond, S.R. Wayne, W.A. Gebreyes (2007):**

Epidemiologic assessment of porcine circovirus type 2 coinfection with other pathogens in swine  
J. Am. Vet. Med. Assoc. **230**:244-250

**Falk, K., S. Hoie, B.M. Lium (1991):**

An abattoir survey of pneumonia and pleuritis in slaughter weight swine from 9 selected herds. II. Enzootic pneumonia of pigs: microbiological findings and there relationship to pathomorphology  
Acta Vet. Scand. **32**:67-77

**Fraile, L., M. Calsamiglia, A. Espial, A. Cuxart, C. Seminati, M. Martin, E. Mateu, M. Domingo, J. Segales (2007):**

Infection dynamics of PRRSV and PCV2 in a longitudinal study carried out in an integration system experiencing Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 111

**Friis, N.F. (1975):**

Mycoplasmas of the swine – a review  
Nord. Vet. Med. **27**:329-336

**Friis, N.F. (1976):**

A serologic variant of *Mycoplasma hyorhinis* recovered from the conjunctiva of swine  
Acta Vet Scand. **17**:343-53

**Friis, N.F., A.A. Feenstra (1994):**

*Mycoplasma hyorhinis* in the etiology of serositis among piglets  
Acta Vet Scand. **35**:93-98

**Gajecski, M., K. Pirus, J. Popko, E. Skorska-Wyszynska, M. Baranowski (1996):**

Haematology in piglets infected with porcine reproductive and respiratory syndrome  
Acta Academiae Agriculturae ac Technicae Olstenensis Veterinaria **23**:215-221

**Genzow, M., K. Schwartz, G. Gonzalez, G. Anderson, W. Chittick (2007):**

The effect of vaccination against PRRSV on quantitative PCV2 PCR results  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 112

**Gois, M., M. Cerný, V. Rozkosný, M. Sovadina (1969):**

Studies on the epizootiological significance of some species of mycoplasma isolated from nasal swabs and lungs of pigs  
Zbl. Vet. Med. B **16**:253-265

**Gois, M., F. Kuksa (1974):**

Intranasal infection of gnotobiotic piglets with *Mycoplasma hyorhinis*: Differences in virulence of the strains on influence of age on the development of infections  
Zbl. Vet. Med. B **21**:352-361

**Grund, S., P. Schöss, B. Thiessen (1990):**

*Pasteurella multocida* (Typ D und A) und Rhinitis atrophicans des Schweines. Hämagglutination, Fimbrien sowie Adhäsion *in vitro* an der Nasenschleimhaut von Schweinefeten  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **103**,:365-371

**Halbur, P., T. Opriessnig, P. Thomas (2005):**

Best Practices for Control of PCV2-Associated Diseases  
Proc. ISU Swine Disease Conference of Swine Practitioners, 98-1007

**Harder, T.C., P. Huebert (2004):**

Development and application of a nonplex RT-PCR for simultaneous detection of mycoplasmal and viral agents associated with the porcine respiratory disease complex  
Proc 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc, Congress, Hamburg: Vol 1, 341

**Hariharan, H., J. MacDonald, B. Carnat, J. Bryenton, S. Heaney (1992):**

An investigation of bacterial causes of arthritis in slaughter hogs  
J. Vet. Diagn. Invest. **4**:28-30

**Harms, P.A., S.D. Sorden, P.G. Halbur, S.R. Bolin, K.M. Lager, I. Morozov, P.S. Paul (2001):**

Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus  
Vet. Pathol. **38**:528-539

**Heinritzi, K., (2006):**

Gliedmaßen- und Skeletterkrankungen  
In: Heinritzi K., H.R. Gindele, G. Reiner, U. Schnurrbusch:  
Schweinekrankheiten  
1. Auflage, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart. 74-88

**Hill, B.D., B.G. Corney, T.M. Wagner (1996):**

Importance of *Staphylococcus hyicus* ssp. *hyicus* as a cause of arthritis in pigs up to 12 weeks of age  
Aust. Vet. J. **73**:179-181

**Hoeffling, D.C. (1991):**

Acute myositis associated with *Hemophilus parasuis* in primary SPF sows  
J Vet Diagn Invest. **3**:354-355

**Hoffmann, C.R., G. Bilkei (2002):**

The effect of a homologous bacterin given to sows pre-farrowing on the development of Glässer's disease in postweaning pigs after i.v. challenge with *Haemophilus parasuis* serotype 5  
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **109**:271-276

**Janetschke P., P. Kielstein, W. Schonherr, J. Martin, H. Gunther (1977):**

Beitrag zur experimentellen *Haemophilus*-Infektion (*H. parahaemolyticus*, *H. parasuis*) bei SPF-Ferkeln  
Arch. Exp. Vet.-med. **31**:129-137, 347-357

**Jansson, E., A. Backman, K. Hakkarainen, A. Miettinen, B. Seniusova (1983):**

Mycoplasmas and arthritis  
Rheumatol. **42**:315-319

**Johannsen, U., S. Menger, J. Kinne, R. Neumann, G. Mehlhorn, H. Pfützner (1991):**

Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der experimentellen *Mycoplasma hyorhinis* – Infektion von Ferkeln ohne und mit thermomotorischer Belastung; 2. Mitteilung: Elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse  
J. Vet. Med. A **38**:321-336

**Jones, R., J., Kolb, G. Cline, R. Philips (2007):**

Controlling co-infections to reduce the impact of PCVAD in growing piglets  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 114

**Jordan, D. M. (2005):**

*Haemophilus parasuis*: What do we know, and where do we go from here?  
ISU Swine Disease Conference for Swine Practitioners (2005)

**Jung, K., C. Chae (2004):**

In-situ hybridization for the detection of *Haemophilus parasuis* in naturally infected pigs  
J. Comp. Pathol. **130**:294-298

**Jung, K., Y. Ha, S.-H. Kim, C. Chae (2004):**

Development of Polymerase Chain Reaction and Comparison with In-situ Hybridization for the Detection of *Haemophilus parasuis* in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues  
J. Vet. Med. Sci. **66**:841-845

**Kawashima, K., S. Yamada, H. Kobayashi, M. Marita (1996):**

Detection of *porcine reproductive and respiratory syndrome virus* and *Mycoplasma hyorhinis* antigens in pulmonary lesions of pigs suffering from respiratory distress  
Comp. Pathol. **114**:315-323

**Kawashima, K., K. Katsuda, H. Tsunemitsu (2007):**

Epidemiological investigation of the prevalence and features of postweaning multisystemic wasting syndrome in Japan  
J. Vet. Diagn. Invest. **19**:60-68

**Kielstein, P. (1985):**

Zur Glässer'schen Krankheit und Chemotherapeutika-Empfindlichkeit ihres Erregers  
Mh. Vet. Med. **40**:801-809

**Kielstein, P., R. Leirer (1990):**

Zur Glässer'schen Krankheit des Schweines – Ätiologisch-epizootiologische Untersuchungen zum Erregerspektrum  
Mh. Vet. Med. **45**:577-582

**Kielstein, P. (1991):**

Zur Glässer'schen Krankheit des Schweines. Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen serologischen Eigenschaften, Kapselbildung und Virulenz von *H. parasuis* Stämmen  
Mh. Vet. Med. **46**:137

**Kielstein, P., V. J. Rapp-Gabrielson (1992):**

Designation of 15 serovars of *Haemophilus parasuis* on the basis of immunodiffusion using heat-stable antigen extracts  
J. Clin. Microbiol. **30**:862-865

**Kielstein, P., A. Raßbach, D. Pöhle, U. Johannsen, M. Wiegand, M. Schäfer (1994):**

Zur Pathogenese der Haemophilus-parasuis-Infektion des Schweines (Glässer'sche Krankheit)  
Mh. Vet. Med. **49**:71-75

**Kilian, M. (1976):**

A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species  
J. Gen. Microbiol. **93**:9-62

**Kim, J., H.K. Chung, T. Jung, W.S. Cho, C. Chae (2002):**

Postweaning multisystemic wasting syndrome of pigs in Korea: prevalence, microscopic lesions and coexisting microorganisms  
J. Vet. Med. Sci. **64**:57-62

**Kinne, J., U. Johannsen, R. Neumann, G. Mehlhorn, H. Pfützner (1991):**

The pathology and pathogenesis of experimental *Mycoplasma hyorhinis* infection of piglets with and without thermomotoric stress. 1. Pathologico-anatomic, histologic and immunomorphologic study results  
Zentralbl. Veterinärmed. A. **38**:306-320

**Kirkwood, R.N., S.A. Rawluk, A.C. Cegielski, A.J. Otto (2001):**

Effect of pig age and autogenous sow vaccination on nasal mucosal colonization of pigs by *Haemophilus parasuis*  
J. Swine Health Prod. **9**:77-79

**Kobayashi, H., T. Morozumi, C. Miyamoto, M. Shimizu, S. Yamada, S. Ohashi, M. Kubo, K. Kimura, K. Mitani, N. Ito, K. Yamamoto (1996a):**

*Mycoplasma hyorhinis* infection levels in lungs of piglets with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS)  
Vet. Med. Sci. **58**:109-113

- Kobayashi, H., T. Morozumi, G. Munthali, K. Mitani, N. Ito, K. Yamamoto (1996b):**  
Macrolide susceptibility of *Mycoplasma hyorhinis* isolated from piglets  
Antimicrob. Agents Chemother. **40**:1030-1032
- Kobayashi, H., H. Nakajima, Y. Shimizu, M. Eguchi, E. Hata, K. Yamamoto (2005):**  
Macrolides and lincomycin susceptibility of *Mycoplasma hyorhinis* and mutation of domain II and V in 23S ribosomal RNA  
J. Vet. Med. Sci. **67**:795-800
- Lahrman, K.H., H. Plonait (2004):**  
Gliedmaßen- und Skeletterkrankungen  
In: Waldmann, K.-H., Wendt, M.:  
Lehrbuch der Schweinekrankheiten  
4. Auflage, Parey Verlag, Stuttgart. 261-305
- Lichtensteiger, C.A., Vimr, E.R. (1997):**  
Neuraminidase (sialidase) activity of *Haemophilus parasuis*  
FEMS Microbiol. Lett. **152**:269-274
- Lichtensteiger, C.A., Vimr, E.R. (2003):**  
Purification and renaturation of membrane neuraminidase from *Haemophilus parasuis*  
Vet. Microbiol. **93**:79-87
- Lin, J.H., S.P. Chen, K.S. Yeh, C.N. Weng (2006):**  
*Mycoplasma hyorhinis* in Taiwan: diagnosis and isolation of swine pneumonia pathogen  
Vet. Microbiol. **115**:111-116
- MacInnes, J.I., R. Desrosiers (1999):**  
Agents of the "suis-ide diseases" of swine: *Actinobacillus suis*, *Haemophilus parasuis* and *Streptococcus suis*  
Can. J. Vet. Res. **63**:83-89
- Miniats, O. P., L. Nonie, L. Smart, E. Ewert (1991a):**  
Vaccination of Gnotobiotic Primary Specific Pathogen-free pigs Against *Haemophilus parasuis*  
Can. J. Vet. Res. **55**:33-36
- Miniats, O. P., L. Smart, S. Rosendal (1991b):**  
Cross protection among *Haemophilus parasuis* strains in immunized gnotobiotic pigs  
Can. J. Vet. Res. **55**:37-41
- Møller, K., M. Kilian (1990):**  
V factor-dependent members of the family Pasteurellaceae in the porcine upper respiratory tract  
Vet. Microbiol. **36**:261-271
- Møller, K., L.V. Andersen, G. Christensen, M. Kilian (1993):**  
Optimization of the detection of NAD dependent Pasteurellaceae from the respiratory tract of slaughterhouse pigs  
Vet. Clin. Microbiol. **28**:2711-2716

- Moorkamp, L., H. Nathues, J. Spargser, R. Tegeler, E.G. Beilage (2007):**  
Detection of respiratory pathogens in porcine lung tissue and lavage fluid  
Vet. J. **3**:
- Morita, T., A. Sasaki, N. Kaji, A. Shimada, S. Kazama, T. Ygihashi, T. Umemura (1998):**  
Induction of temporary otitis media in specific-pathogen-free pigs by intratympanic inoculation of *Mycoplasma hyorhinis*  
Am. J. Res. **59**:869-873
- Morita, T., S. Ohiwa, A. Shimada, S. Kazama, T. Ygihashi, T. Umemura (1999):**  
Intranasally Inoculated *Mycoplasma hyorhinis* Causes Eustachitis in Pigs  
Am. J. Res. **59**:869-873
- Morozumi, T., T. Hiramune, K. Kobayashi (1981):**  
Glässer's disease in piglets produced by intraperitoneal inoculation with *Haemophilus parasuis*  
Natl. Inst. Anim. Health Q. (Tokyo) **21**:121-128
- Müller, C., M. Doherr, C. Egli, D. Sicher, B. Mourits, W. Zimmermann (2004):**  
*Haemophilus parasuis* infection: vaccination and serological follow-up  
Proc. 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg Vol. 1, 187
- Nedbalcova, K., P. Satran, Z. Jaglic, R. Ondriasova, Z. Kucerova (2006):**  
*Haemophilus parasuis* and Glässer's disease in pigs: a review  
Vet. Med. **51**:168-179
- Neil, D.H., K.A. McKay, C. L'Ecuyer, A.H. Corner (1969):**  
Glässer's disease of Swine Produced by the Intracheal Inoculation of *Haemophilus parasuis*  
Can. J. comp. Med. **33**:187-193
- Nicolet, J., (1981):**  
Glässer's disease of Swine Produced by the Intracheal Inoculation of *Haemophilus parasuis*  
Can. J. comp. Med. **33**:187-193
- Nutsch, R.G., F.J. Hart, K.A. Rooney, D.J. Weigel, W.R. Kilgore, T.L. Skogerboe (2005):**  
Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring Swine respiratory disease  
Vet. Ther. **6**:214-224
- Oliveira, S., C. Pijoan (2001):**  
*Haemophilus parasuis*: diagnostic improvement by a molecular-based technique and field applications  
32<sup>nd</sup> Ann. Meeting American Assoc. Swine Pract., Nashville, Tennessee, Proc., 478-482
- Oliveira, S., L. Batista, M. Torrmorell, C. Pijoan (2001a):**  
Experimental colonization of piglets and gilts with systemic strains of *Haemophilus parasuis* and *Streptococcus suis* to prevent disease  
Can. J. Vet. Res. **65**:161-167

**Oliveira, S., L. Galina, C. Pijoan (2001b):**

Development of a PCR test to diagnose *Haemophilus parasuis* infections  
J. Vet. Diagn. Invest. **13**:495-501

**Oliveira, S., C. Pijoan (2002):**

Diagnosis of *Haemophilus parasuis* in affected herds and use of epidemiological data to control disease  
J. Swine Health and Prod. **10**:221-225

**Oliveira, S., P.J. Blackall, C. Pijoan (2003a):**

Characterization of the diversity of *Haemophilus parasuis* field isolates by use of serotyping und genotyping  
Am. J. Vet. Res. **64**:435-442

**Oliveira, S., L. Galina, I. Blanco, A. Canals, C. Pijoan (2003b):**

Naturally-farwed, artificially-reared pigs as an alternative model for experimental infection by *Haemophilus parasuis*  
Can. J. Vet. Res. **67**:146-150

**Oliveira, S. (2004):**

Improving rate of success in isolating *Haemophilus parasuis* from clinical samples  
J. Swine Health Prod. **12**:308-309

**Oliveira, S., C. Pijoan (2004):**

*Haemophilus parasuis*: new trends on diagnosis, epidemiology and control  
Vet. Microbiol. **99**:1-12

**Oliveira, S., J. Mahlberg, R. Simonson (2004a):**

Safety of controlled exposure to *Haemophilus parasuis*: the role of sow vaccination and PRRSV infection  
Proc. 18<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Hamburg Vol. 1, 189

**Oliveira, S., C. Pijoan, R. Morrison (2004b):**

Evaluation of *Haemophilus parasuis* control in the nursery using vaccination and controlled exposure  
J. Swine Health Prod. **12**:123-128

**Oliveira, S. (2005):**

Immunity to *Haemophilus parasuis*  
American Association of Swine Veterinarians 2005:491

**Oliveira, S. (2007):**

*Haemophilus parasuis* diagnostics  
J. Swine Health Prod. **15**:99-103

**Olvera, A., M. Cerdà-Cuellar, V. Aragon (2006):**

Study of the population structure of *Haemophilus parasuis* by multilocus sequence typing  
Microbiology **152**:3683-3690

- Olvera, A., M. Cerdà-Cuellar, M. Nofrarias, E. Revilla, J. Segales, V. Aragon (2007):**  
Dynamics of *Haemophilus parasuis* genotypes in a farm recovered from an outbreak of Glaesser's disease  
Vet. Microbiol. **123**:230-237
- Opriessnig, T., N.E., McKeown, K.L. Harmon, X.J. Meng, P.G. Halbur (2006):**  
Porcine circovirus type 2 infection decreases the efficacy of a modified live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine  
Clin. Vaccine Immunol. **13**:923-929
- Palzer, A., M. Ritzmann, G. Wolf, K. Heinritzi (2005):**  
Erregernachweis aus bronchoalveolärer Lavage bei Schweinen mit Atemwegserkrankungen  
Tierärztl. Umschau **60**:550-556
- Palzer, A. (2006):**  
Keimspektrum und Erregerassoziationen bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Schweinen  
Vet. Med. Diss., München
- Palzer, A., M. Ritzmann, A. Hafner-Marx, G. Wolf, K. Heinritzi (2006a):**  
Nachweis von *Haemophilus parasuis* und *Mycoplasma hyorhinis* bei Schweinen sowie Assoziation dieser Erreger mit klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden  
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **113**:227-230
- Palzer, A., M. Ritzmann, K. Heinritzi, A. Hafner-Marx (2006b):**  
Improving diagnosis of Glaesser's disease using PCR on serosal swabs  
Proc. 19<sup>th</sup> Int. Pig Vet. Soc. Congress, Copenhagen, Vol. 1 202
- Palzer, A., M. Ritzmann, K. Heinritzi (2007a):**  
Frühe Vakzinierung gegen die Glässersche Krankheit mit Porcilis® Glässer in einem Feldversuch  
Schweiz. Arch. Tierheilk. **149**:389-394
- Palzer, A., K. Haedke, M. Ritzmann, M. Majzoub, K. Heinritzi (2007b):**  
Association of Glässer's disease with PRRSV and PCV2 infection  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 186
- Pijoan, C., S. Oliveira (2002):**  
*Haemophilus parasuis*: challenges and changes  
33<sup>rd</sup> Ann. Meeting American Assoc. Swine Pract., Kansas City, Missouri, Proc., 251-253
- Paradis, M.A., G.H. Vessie, C.P. Dick, J.I. Macinnes, L. Slavic, S. Watson, J.B. Wilson (2002):**  
Efficacy of tilmicosin in the management of experimentally induced *Haemophilus parasuis* infection in Swine  
33<sup>rd</sup> Ann. Meeting American Assoc. Swine Pract., Kansas City, Missouri, Proc., 129-130



**Pijoan, C., S. Oliveira (2003):**

*Haemophilus parasuis*: trends and new knowledge  
Am. Assoc. Sw. Vet. **2003**:401-403

**Pijoan, C., M. Torremorell, G. Solano (1997):**

Colonization patterns by bacterial flora of young pigs  
28<sup>th</sup> Ann. Meeting American Assoc. Swine Pract. Quebec City, Canada, Proc., 251-253

**Rafiee, M., P.J. Blackall (2000):**

Establishment, validation and use of the Kielstein-Rapp-Gabrielson serotyping scheme for *Haemophilus parasuis*  
Aust. Vet. J. **78**:172-174

**Rafiee, M., M. Bara, C.P. Stephens, P.J. Blackall (2000):**

Application of ERIC-PCR for the comparison of isolates of *Haemophilus parasuis*  
Aust. Vet. J. **78**:846-849

**Rapp-Gabrielson, V.J., D.A. Gabrielson (1992):**

Prevalence of *Haemophilus parasuis* serovars among isolates from swine  
Am. J. Vet. Res. **53**:659-664

**Rapp-Gabrielson, V.J. (1993):**

*Haemophilus parasuis*: The association of serovar with prevalence, pathogenity and immunogenity serovars among isolates from swine  
Proc. Allen D. Leman Swine Conf., St. Paul. **20**:31-33

**Rapp-Gabrielson, V.J., S. Oliveira, C. Pijoan (2006):**

*Haemophilus parasuis*  
In: Straw, B., J. Zimmermann, S. D'Allaire, D.J. Taylor (Hrsg.):  
Diseases of swine  
9<sup>th</sup> edition, Iowa State University Press:681-690

**Reiner, G., H. Willems, I. Haack, C. Fresen, B. Hertrampf (2007):**

PRRSV, PCV2 and other pathogens of the respiratory tract in feral pigs from Germany – prevalences and peculiarities  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 183

**Riley, M.G., E.G. Russell, R.B. Callinan (1977):**

*Haemophilus parasuis* infection in swine  
J. Vet. Med. Assoc. **171**:649-651

**Ritzmann, M., K. Heinritzi (2005):**

Klinisches Bild, Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Glässer'schen Krankheit  
Tierärztl. Prax. **33**:61-64

**Ritzmann, M., K. Vorbuchner, M. Majzoub, W. Hermanns, K. Heinritzi, K. Geißler, U. Truyen (2002):**

Untersuchungen zur Verbreitung des porzinen Circovirus Typ 2  
Tierärztl. Prax. **30**:386-391

**Roberts, E.D., W.P. Switzer, F.K. Ramsey (1963):**

Pathology of the Visceral Organs of Swine Inoculated with *Mycoplasma hyorhinis*  
Am. J. Vet. Res. **24**:9-18

**Ross, R.F., M.L. Spear (1973):**

Role of the sow as a reservoir of infection for *Mycoplasma hyosynoviae*  
Am. J. Vet. Res. **34**:373-378

**Rovira, A., M. Balasch, J. Segales, L. Garcia, J. Plana-Duran, C. Rosell, H. Ellerbrok, A. Mankertz, M. Domingo (2002):**

Experimental inoculation of conventional pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2  
J. Virol. **76**:3232-3239

**Rubies, X., P.B. Kielstein, L.I. Costa, P. Riera, C. Artigas, E. Espuna (1999):**

Prevalence of *Haemophilus parasuis* serovars isolated in Spain from 1993 to 1997  
Vet. Microbiol. **66**:245-248

**San Millan, A., J.A. Escudero, A.M. Catalan, M.C. Dominguez, M.A. Moreno, B. Gonzalez-Zorn (2006):**

R-1940 Beta-lactam resistance in *Haemophilus parasuis*  
Clin. Microbiol. Infect. **12**:Suppl 4:1

**Schulz, L.C. (1991):**

Glässer'sche Krankheit  
In: Pathologie der Haustiere  
Gustav Fischer Verlag, Jena, 118-119

**Segales, J., M. Domingo, G.I. Solano, C. Pijoan (1997):**

Immunohistochemical detection of *Haemophilus parasuis* serovar 5 in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues of experimentally infected swine  
J. Vet Diagn. Invest. **9**:237-243

**Segales, J., M. Domingo, G.I. Solano, C. Pijoan (1999a):**

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Haemophilus parasuis* antigen distribution in dually infected pigs  
Vet Microbiol. **64**:287-297

**Segales, J., M. Domingo, G.I. Solano, C. Pijoan (1999b):**

Ultrastructural study of porcine alveolar macrophages infected *in vitro* with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus with and without *Haemophilus parasuis*  
J. Comp. Pathol. **118**:231-243

**Segales, J., M. Calsamiglia, C. Rosell, M. Soler, J. Maldonado, M. Martín, M. Domingo (2002):**

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection status in pigs naturally affected with post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in Spain  
Vet. Microbiol. **85**:23-30

**Selbitz, H.-J. (2006):**

Bakterielle Krankheiten der Tiere  
In: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre  
8. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 118-119

**Shimizu, M., S. Yamada, Y. Murakami, T. Morozumi, H. Kobayashi, K. Mitani, N. Ito, M. Kubo, K. Kimura, M. Kobayashi, et al. (1994):**

Isolation of *porcine reproductive and respiratory syndrome* (PRRS) virus from Heko-Heko disease of pigs  
J. Vet. Med. Sci. **56**:389-391

**Smart N.L., O.P. Miniats, S. Rosendal, R. Friendship (1989):**

Glässer's disease and prevalence of subclinical infection with *Haemophilus parasuis* in swine in southern Ontario  
Can. Vet. J. **30**:339-343

**Solano-Aguilar, G. I., J. Segales, J.E. Collins, T.W. Molitor, C. Pijoan (1997):**

*Porcine reproductive and respiratory syndrome virus* (PRRSV) interaction with *Haemophilus parasuis*  
Vet. Microbiol. **55**:247-257

**Solano, G. I., E. Bautista, T.W. Molitor, J. Segales, C. Pijoan, (1998):**

Effect of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Infection on the Clearance of *Haemophilus parasuis* by Porcine Alveolar Macrophages  
Can. J. Vet. Res. **62**:251-256

**Solano-Aguilar, G. I., C. Pijoan, V. Rapp-Gabrielson, J. Collins, L. F. Carvalho, N. Winkelman (1999):**

Protective role of maternal antibodies against *Haemophilus parasuis* infection  
Am. J. Vet. Res. **60**:81-87

**Stadejek, T., M. Porowski, K. Podgorska, A. Jablonski, Z. Pejsak (2007):**

Concurrent outbreak and control of PRRS and PMWS in a swine farm in Poland  
Proc. 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Krakow, 110

**Taylor, M.A., K.S. Wise, M.A. McIntosh (1984):**

Species-specific detection of *Mycoplasma hyorhinis* using DNA probes  
Isr. J. Med. Sci. **20**:778-780

**Taylor, M.A., K.S. Wise, M.A. McIntosh (1985):**

Selective detection of *Mycoplasma hyorhinis* using cloned genomic DNA fragments  
Infect. Immun. **47**:827-828

**Thacker, E.L. (2006):**

Mycoplasmal Diseases  
In: Straw, B., J. Zimmermann, S. D'Allaire, D.J. Taylor (Hrsg.):  
Diseases of swine  
9<sup>th</sup> edition, Blackwell Publishing, Iowa:707-717

**Trigo, E., A.V. Mendez-Trigo, R. Simonson (1996):**

Antimicrobial susceptibility profiles of *Haemophilus parasuis*: A retrospective study from clinical cases submitted during 1994 and 1995 to a veterinary diagnostic laboratory  
Proc. Int. Congr. Pig Vet.Soc. **14**:313

**Turni, C., P.J. Blackall (2007):**

Comparison of sampling sites and detection methods for *Haemophilus parasuis*  
Aust. Vet. J. **85**:177-184

**Vahle, J.L., J.S. Haynes, J.J. Andrews (1995):**

Experimental reproduction of *Haemophilus parasuis* infection in swine: clinical, bacteriological and morphologic findings  
J. Vet. Diagn. Invest. **7**:476-480

**Vahle, J.L., J.S. Haynes, J.J. Andrews (1997):**

Interaction of *Haemophilus parasuis* with nasal and tracheal mucosa following intranasal inoculation of cesarean-derived colostrum deprived (CDCD) swine  
Can.J. Vet. Res.. **61**:200-206

**Vanier, G., A. Szczotka, P. Friedl, S. Lacouture, M. Jacques, M. Gottschalk (2006):**

*Haemophilus parasuis* invades porcine brainmicrovascular endothelial cells  
Microbiology **152**:135-142

**Von Altrock, A. (1998):**

Untersuchungen zum Vorkommen bakterieller Infektionserreger in pathologisch-anatomisch veränderten Lungen von Schweinen und Zusammenstellung der Resistenzspektren  
Berl. Münch, Tierärztl. Wschr. **111**:164-172

**Wellenberg, G.J., N. Stockhofe-Zurwieden, W.J. Boersma, M.F. De Jong, A.R. Elbers (2004):**

The presence of co-infections in pigs with clinical signs of PMWS in the Netherlands: a case-control study  
Res. Vet. Sci. **77**:177-184

**Wu, C.C., T.R. Shryock, T.L. Lin, M. Faderan, M.F. Veenhuizen (2000):**

Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma hyorhinis*  
Vet. Microbiol. **76**:25-30

**Zimmermann, J.J., K.J. Yoon, R.W. Wills, S.L. Swenson (1997):**

General overview of PRRSV: perspective from the United States  
Vet Microbiol.. **55**:187-196

## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. K. Heinritzi für die Überlassung dieses interessanten Themas. Ich möchte ihm sehr herzlich für die stets freundliche und sehr gute Betreuung und Unterstützung während der Planung, Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit und ebenso für die lehrreiche und interessante Zeit an der Klinik für Schweine danken.

Herrn Dr. M. Ritzmann danke ich sehr für die immer freundliche Unterstützung und für das gute Arbeitsklima.

Herrn Dr. A. Palzer gilt mein ganz herzlicher Dank für die stets engagierte und unermüdliche Hilfe bei allen Fragestellungen zu meiner Arbeit.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Tierpathologie möchte ich mich sehr bedanken. Insbesondere Frau Beate Schmidt gilt mein besonderer Dank für den reibungslosen Ablauf und die Mithilfe bei der Probennahme.

Ich danke sehr herzlich Frau Dr. Jutta Friker für die stets freundliche, tatkräftige und aufmunternde Unterstützung auf dem Weg zu diesem Ziel.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für das gute Arbeitsklima, die freundliche Mithilfe und die interessante, lehrreiche und nette Zeit in der Klinik bedanken, insbesondere bei Frau Simone Mettler, Frau Susanne Doser und Frau Astrid Mette.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Dr. Suanne Zöls für die engagierte Hilfe bei allen Computerproblemen und die wertvolle und freundschaftliche Unterstützung in den letzten 2 Jahren bedanken.

Ich danke meiner einmaligen Familie für die Rücksicht, die sie mir während des Studiums und auch während der Doktorarbeit entgegen gebracht hat.

Ein ganz besonders großer Dank gilt meiner Mutter und meinem Bruder, die mich immer uneingeschränkt und bedingungslos unterstützen, an mich glauben und mir mit Rat und Tat zur Seite stehen.

**Lebenslauf**

Kristina Haedke

geb. 19.06.1971

in München

ledig

**Ausbildung/Beruf**

1977 - 1981 Grundschule an der Forellenstraße München

1981 - 1991 Michaeli-Gymnasium München

11/1991 – 08/1993 Studium Geschichte/Germanistik an der LMU München

09/1993 – 08/1997 Ausbildung als Erzieherin an der Fachakademie für Sozialpädagogik  
an der Theodolindenstraße München

08/1997 Abschluß Staatlich anerkannte Erzieherin

09/1997 – 10/1998 Arbeit als Erzieherin im Kinderhaus Haidhausen München

11/1998 - 06/2005 Studium der Tiermedizin an der LMU München

07/2005 Tierärztliche Approbation

07/2005 Beginn der Dissertation

Seit 07/2005 Wissenschaftliche Hilfskraft an der Klinik für Schweine der LMU  
München